

Aus der Frauenklinik
der Johannes-Gutenberg Universität
Mainz

Das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und des Wassers
im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei ödematösen
Schwangeren beobachtet am Zellmodell des Erythrocyten.

INAUGURALDISSERTATION

vorgelegt von

Helmut Baumann

1973

Aus der Frauenklinik
der Johannes-Gutenberg Universität
Mainz

Das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und
des Wassers im Verlauf der normalen Schwanger-
schaft und bei ödematösen Schwangeren beobachtet
am Zellmodell des Erythrocyten.



Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der

Johannes-Gutenberg Universität Mainz.

Den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Helmut Baumann
Groß-Gerau

Mainz, den 25. April 1973



Fachbereichsdekan:

Professor Dr. W. Langendorf

Referent:

Professor Dr. V. Friedberg

Korreferent:

Professor Dr. P. Baum

Tag der mündlichen Prüfung:

11. November 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Druckbogen des	
Druckes	1
Einleitung des Verfassers	2
Verzeichnis der Abhandlungen	
der Abhandlung des Verfassers	3
der Abhandlung des Verfassers	4
der Abhandlung des Verfassers	5
der Abhandlung des Verfassers	6
der Abhandlung des Verfassers	7
der Abhandlung des Verfassers	8
der Abhandlung des Verfassers	9
der Abhandlung des Verfassers	10
der Abhandlung des Verfassers	11
der Abhandlung des Verfassers	12
der Abhandlung des Verfassers	13
der Abhandlung des Verfassers	14
der Abhandlung des Verfassers	15
der Abhandlung des Verfassers	16
der Abhandlung des Verfassers	17
der Abhandlung des Verfassers	18
der Abhandlung des Verfassers	19
der Abhandlung des Verfassers	20

Diese Arbeit widme ich

meiner Familie, die mir unter grossen finanziellen Anstrengungen mein Studium ermöglichte und Roswitha, mit der mich eine tiefe Zuneigung verbindet.

Inhaltsübersicht

Definition des Krankheitsbegriffes der

Gestose 2

Einteilung der Gestosen 5

Physiologie und Pathologie im Wasserhaushalt des Organismus außerhalb der

Schwangerschaft 8

Besonderheiten im Wasserhaushalt der Frau 18

Bedeutung der intracellulären Elektrolytbestimmung 39

Methodenwahl 40

Patientengut 47

Gewinnung und Aufarbeitung des Blutes 49

Ergebnisse 54

Diskussion 66

Aussage 77

Gesamtzusammenfassung 80

Literaturübersicht 84

Das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und
des Wassers bei ödematösen Schwangeren; beobachtet
am Zellmodell des Erythrocyten.

Die Spätgestose ist auch heute noch neben den Blutungen die Komplikation, welche das mütterliche und kindliche Leben während der Schwangerschaft und unter der Geburt am häufigsten gefährden. Die Ursachen der Spätgestose sind bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Es ist, wie bei vielen Krankheiten, nicht nur eine Ursache anzuschuldigen, sondern es handelt sich auch hier um ein multifaktorielles Geschehen. Einen wichtigen Faktor dieses Krankheitsbildes stellt der Wasser- und Elektrolythaushalt dar, der in der Schwangerschaft und bei den Schwangerschaftstoxikosen tiefgreifenden Veränderungen unterworfen ist.

In der Schwangerschaft besteht eine vermehrte Neigung zur Flüssigkeitsretention, wie dies in den folgenden Kapiteln näher erläutert werden wird. Für die Beantwortung der Frage nach der Ursache dieser Flüssigkeitsretention ist es wichtig, über die Wasser- und Elektrolytveränderungen der Zelle genauere Informationen zu erhalten. Bei Ödemen, wie sie zum Beispiel bei einer Herzinsuffizienz hervorgerufen werden, verliert die Zelle Kalium, während gleichzeitig Natrium und Wasser in sie einströmen. Diesen Vorgang des Kaliumverlustes, bei gleichzeitiger Natrium- und Wasseraufnahme in die Zelle, bezeichnet man als Transmineralisation.

In der Literatur findet man unterschiedliche Aussagen über das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und des Wassers im Verlauf der normalen und der pathologischen Schwangerschaft. Es war deshalb das Ziel der vorliegenden Arbeit, durch eigene Untersuchungen Informationen über die intracellulären Elektrolytveränderungen im Verlauf der gesamten Gestationsperiode zu erhalten, um so die Aussagen in der gesichteten Li-

teratur überprüfen zu können. Zu diesem Zweck wurden bei insgesamt 59 gesunden Schwangeren des I., II. und III. Trimesters die Veränderungen des intracellulären Natriums, Kaliums und des Wassers beobachtet und mit den Werten von 20 ödematösen Schwangeren verglichen. Um ein abgerundetes Bild der Veränderungen zu erhalten, wurden darüberhinaus die intracellulären Elektrolyte und das Zellwasser bei 20 Nichtschwangeren und 20 gesunden Wöchnerinnen untersucht und mit in die Beobachtungen einbezogen.

Definition des Krankheitsbegriffes

Die Gestose ist durch die Schwangerschaft ursächlich bedingt, und kommt nur bei der schwangeren Frau und nicht außerhalb der Schwangerschaft vor. Sie ist somit eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung.

In der frühen Schwangerschaft tritt als häufigste Komplikation die sogenannte Hyperemesis Gravidarum auf, ein unstillbares Erbrechen, das im Extremfall durch den Wasser- und Elektrolytverlust, der daraus resultiert, zu einer ernsten Gefährdung für Mutter und Kind führen kann.

In der fortgeschrittenen Schwangerschaft treten Störungen auf, die man als Präeklampsie, und in der schwersten Form als Eklampsie bezeichnet.

Im Vordergrund stehen im Wesentlichen drei Symptome, die gemeinsam oder auch getrennt voneinander das Krankheitsbild beherrschen:

- | | | |
|----------------|---|---------------------------------------|
| 1. Hypertonie | } | Symptomentrias
der
Präeklampsie |
| 2. Proteinurie | | |
| 3. Ödeme | | |

1. Hypertonie:

Bie etwa 95 % aller Spätgestosen ist der Blutdruck er-

höht. Die Blutdruckerhöhung ist in einem hohen Prozentsatz das erste Symptom der Spätgestose. Blutdruckwerte über 140/85 mmHg sind als pathologisch anzusehen. (28, 48, 107).

Die Hypertonie ist ein wichtiges Symptom der Spätgestose. Besonders wichtig für die Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung ist der diastolische Druck. Er ist ein direkter Gradmesser des Arteriolenasmus, einer der Ursachen der präeklampsischen Erscheinungen.

2. Proteinurie

Bei Nichtschwangeren findet man im Urin nur ganz geringe Mengen von Eiweiß. In der Schwangerschaft ganz allgemein ist die Durchlässigkeit der Zellmembranen für hochmolekulare Stoffe erhöht. (1, 25, 41, 86, 87). Die Nierenschwelle für die Eiweißausscheidung ist erniedrigt (1, 43, 79). Der Grenzwert der physiologischen Eiweißausscheidung liegt bei etwa 1 % pro l. Werte, die darüber liegen, sind Ausdruck einer gesteigerten Permeabilität der Kapillaren. Aus dem Stärkegrad der Eiweißausscheidung kann jedoch nicht immer auf den Schweregrad der Schwangerschaftstoxikose geschlossen werden (86). Auch im Darm ist die Durchlässigkeit für Eiweiß erhöht, wie es LAAKSO (56) zeigen konnte.

3. Ödeme

Sie beruhen auf einer vermehrten Wasserretention im Gewebe und rufen eine Schwellung der Körperregionen hervor, an denen die Haut nur locker mit dem darunterliegenden Unterhautbindegewebe verbunden ist. Dies ist an den Fußknöcheln, an Unter- und Oberschenkeln, Schamlippen, Handrücken und Gesicht der Fall.

Ödeme in der Schwangerschaft sind immer dann als pathologisch anzusehen, wenn Knöchel- oder Beinödeme auch

bei strenger Bettruhe bestehen bleiben, oder wenn sie gar generalisiert auftreten. Ödeme entwickeln sich meist langsam über einen längeren Zeitraum. Nur bei häufiger und regelmäßiger Schwangerenuntersuchung lassen sich pathologische Ödeme frühzeitig erkennen und der Behandlung zuführen. Das regelmäßige Wiegen der schwangeren Frau ist somit eine einfache, aber sehr wirkungsvolle diagnostische Maßnahme. Die höchstzulässige Gewichtszunahme liegt bei etwa 500 g pro Woche. Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft soll 10 bis 11 kg nicht überschreiten. (20, 28, 107). Verstärken sich die Zeichen der Präeklampsie, steigt vor allem der Blutdruck an, so muß mit einem eklamptischen Anfall gerechnet werden.

Der eklamptische Anfall stellt eine außerordentliche Gefährdung für Mutter und Kind dar und ist mit einer hohen Mortalität für beide belastet. Sie steigt mit jedem Anfall. Die mütterliche Mortalität liegt zwischen 6 - 10 %. In den verschiedenen Statistiken treten Schwankungen zwischen 1,5 und 22 % auf. Die kindliche Mortalität liegt etwa drei mal so hoch wie bei dem Gesamtdurchschnitt aller Geburten. In den verschiedenen Statistiken schwankt die Mortalitätsrate zwischen 10 und 30 % (28).

Die Behandlung der Frühsymptome durch Diät, hypotensive und diuretisch wirkende Medikamente und eventueller Bettruhe, ermöglicht es in vielen Fällen Mutter und Kind vor den Gefahren einer Schwangerschaftstoxikose zu bewahren. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß auch heute noch durch die Unkenntnis über die Pathogenese des Krankheitsbildes nur eine symptomatische Therapie betrieben werden kann. Erst bei genauer Kenntnis der Ursachen, die zu einer Schwangerschaftstoxikose führen, wird es möglich sein mit einer kausalen Therapie das Risiko dieser Erkrankung ganz auszuschalten.

Einteilung der Gestosen

Die erste allgemein anerkannte Einteilung der Gestosen wurde 1949 vom American Committee of Maternal Welfare getroffen. Sie wurde zwar mehrfach abgeändert, ist aber in ihren Grundzügen noch heute weitgehend gültig. Bei dieser Einteilung wurde eine Abtrennung der sog. Pfropfgestosen vorgenommen, deren Symptome sich auf ein prä-existentes Gefäß- oder Nierenleiden aufgepfropft haben.

Einteilung der Gestosen nach dem Vorschlag des American Committee of Maternal Welfare von 1949 zitiert nach Friedberg (28).

Gruppe A Erkrankungen die durch die Schwangerschaft entstanden:

I. Präeklampsie

- a) mild
- b) schwer

II. Eklampsie

- a) mit eklamptischen Anfällen
- b) ohne eklamptische Anfälle (Koma)

Gruppe B Erkrankungen, die nicht durch die Schwangerschaft entstanden sind:

I. Chronische Hypertonien in der Schwangerschaft

- a) ohne aufgepfropfte Gestose
- b) mit aufgepfropfter Gestose

II. Nierenerkrankungen

- a) Nephrosklerose
- b) Glomerulonephritis
- c) Nephrose
- d) Pyelonephritis

Gruppe C Unklassifizierte Toxikosen

Mit Hilfe dieser Klassifikation ist es möglich, die meisten krankhaften Erscheinungen in der Spätschwangerschaft exakt einzuordnen.

Die Schweregrade der Präeklampsie werden in zwei Formen unterteilt:

Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades der Präeklampsie. Zit. nach Friedberg (28).

	leichte Form	schwere Form
Blutdruck in mm Hg	140-160 (systol.) 90-110 (diast.)	Über 160/110
Proteinurie	1-2 g/24 Std.	Über 2 g/24 Std.
Ödeme trotz Bettruhe	untere Extremitäten	untere und obere Extremitäten und Gesicht
wöchentliche Gewichtszunahme	600 - 1000 g	über 1000 g
Kopfschmerzen	-	+ +
Augenflimmern	-	+ +
Erbrechen	-	+ +

Bei der Beurteilung des Schweregrades einer Präeklampsie orientiert man sich neben der Höhe der Blutdruckes und der Proteinurie vor allem an dem Ausmaß des gestörten Wasserstoffwechsels der Schwangeren, der sich im wöchentlichen Gewichtsanstieg und in der Ödembildung manifestiert.

In der Literatur wird die Gestosehäufigkeit zwischen 4 - 19 % angegeben. (28). Diese Differenzen sind wohl hauptsächlich auf die unterschiedliche Definition der Gestosen bei den verschiedenen Autoren zurückzuführen. Die Eklampsiehäufigkeit liegt bei etwa 0,1 - 0,8 % aller Schwangeren.

Schwierig bleibt die Beurteilung der Pfropfgestosen die unter die Gruppe B fallen. Es gelingt bis heute kaum mit ausreichender Sicherheit, diese Fälle von den sog. reinen Gestosen abzutrennen. In der Literatur wird der

Anteil der Pfropfgestosen sehr unterschiedlich angegeben (10 - 70%). Eine Zusammenstellung, die von LEVITT und ALTCHECK (59) an sieben größeren amerikanischen Zentren erarbeitet wurde, ergibt anhand von 4350 Gestosefällen folgendes Bild:

Übersicht von 4350 Gestosefällen aufgeschlüsselt nach dem Hauptkrankheitsbild. Zit. nach LEVITT und ALTCHECK (59)

Sog. reine Gestosen (Präeklampsie-Eklampsie)	etwa 60 %
Essentielle Hypertonien	etwa 30 %
Pfropfgestosen	etwa 10 %
Nierenerkrankungen	etwa 2 %

Die große Zahl von essentiellen Hypertonien ohne aufgepfropfte Gestosesymptome, welche die Zusammenstellung zeigt, ist nur deshalb zu den Gestosen gezählt worden, da eine Abgrenzung gegenüber diesen meist nicht möglich ist.

Zu den auffälligen Symptomen der Spätgestose gehören neben der Hypertonie und der Proteinurie die Ödeme. Eine Gewichtszunahme von über 500 g pro Woche im letzten Drittel der Schwangerschaft ist ein deutliches Zeichen für eine ernstzunehmende Gefährdung von Mutter und Kind. Der Wasserhaushalt der Schwangeren, besonders aber der ödematöser Schwangerer weicht erheblich von dem Nichtschwangerer ab. Auch ist, wie wir sehen werden, ein erheblicher Unterschied in der Entstehung des Schwangerschaftsödems und den Ödemen anderer Genese festzustellen. Bevor diese Fragen jedoch weiter diskutiert werden, sollen im folgenden Abschnitt erst einige prinzipielle Erläuterungen über die Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes außerhalb der Schwangerschaft zu einem genaueren Verständnis beitragen.

Physiologie und Pathologie im Wasserhaushalt des menschlichen Organismus außerhalb der Schwangerschaft

Die Verteilung des Wassers im Organismus

Wasser ist als Lösungsmittel für anorganische Substanzen (Mineralien) und organische Substanzen (Eiweiß, Kohlehydrate) die Grundlage aller Körperflüssigkeiten. In geringen Mengen finden sich in ihm auch ungelöste Stoffe. Der menschliche Organismus besteht aus etwa 30 - 100 Billionen Zellen, jede von extrazellulärer Flüssigkeit umspült und enthält selbst Flüssigkeit, so daß man zwei große Flüssigkeitsräume unterscheiden kann:

1. Der intrazelluläre Raum mit seinem Flüssigkeitsanteil.
2. Der extrazelluläre Raum mit seinem Flüssigkeitsanteil.

Der extrazelluläre Raum wiederum unterteilt sich in:

- a) den intravasalen Raum mit dem Plasma als intravasaler Flüssigkeit
- b) den interstitiellen Raum mit seinem Flüssigkeitsanteil.

Plasma, interstitielle Flüssigkeit und intracelluläre Flüssigkeit stehen in einem Volumenverhältnis von etwa 1 : 3 : 10.

Innere und äußere Austauschvorgänge

Die beiden Flüssigkeitsräume, der Intra- und der Extracellulärraum, sind durch Grenzflächen voneinander getrennt, an denen sich die durch besondere Mechanismen geregelten Austauschvorgänge abspielen.

Zu diesen Grenzflächen gehören einerseits die Kapillarmembranen, die den Austausch zwischen dem intravasalen

und dem interstitiellen Raum regeln - also innerhalb der extracellulären Flüssigkeit - und andererseits die Zellmembranen, die durch komplizierte aktive Austauschprozesse die Aufrechterhaltung des inneren Milieus ermöglichen, also den Austausch zwischen dem Intra- und dem Extrazellulärraum.

Die Kapillarmembranen sind für Kristalloide durchgängig, für große Kolloide normalerweise jedoch nicht. Der Durchgängigkeitsgrad ist in den einzelnen Organen unterschiedlich. Er ist am höchsten in Leber und Darm, am niedrigsten im Gehirn. Die Durchlässigkeit ist funktionellen Schwankungen unterworfen und kann pharmakologisch beeinflusst werden. Die Durchlässigkeit für Elektrolyte hat zur Folge, daß die Elektrolytzusammensetzung des interstitiellen Raumes der des intravasalen Raumes nahezu gleich ist. Die weitgehende Undurchlässigkeit der Kapillarmembranen für Serumproteine führt dagegen zu einer starken Differenz des Eiweißgehaltes von interstitiellem und intravasalem Raum. Erst bei Schädigungen der Kapillarmembranen werden diese auch für Eiweiß durchlässig.

Die interstitielle Flüssigkeit ist bei normalen Verhältnissen das Ultrafiltrat des Plasmas. Hinzu kommt noch der Begriff der Lymphe, dessen Eiweißgehalt in den verschiedenen Organen sehr unterschiedlich ist. (Leberlymphe 6 %, Herz, Lunge 3 %, Haut, Muskel 1 %) Die Lymphe wird allgemein mit dem Begriff der extracellulären Flüssigkeit gleichgesetzt, was jedoch nicht unwidersprochen ist (82).

Die transcelluläre Phase ist ein Teil der extracellulären Flüssigkeit. Unter ihr versteht man die durch aktive zelluläre Transportvorgänge gebildete Flüssigkeit, die sich aus dem Liquor cerebrospinalis, der Galle, dem Urin, und der im Magen-Darmtrakt, in exogenen Drüsen, Gelenken und Augenkammern befindlichen Flüssigkeit zusammensetzt.

Sie weist naturgemäß erhebliche lokale Unterschiede in ihrer chemischen Zusammensetzung auf. Das transzelluläre Wasser, und dabei hauptsächlich die intraluminale Flüssigkeit im Magen- und Darmtrakt, steht mit dem gesamten Körperwasser in einem Austauschgleichgewicht und ist ein mitbestimmendes Moment für Änderungen von Volumen und Osmolarität der übrigen Flüssigkeitsphasen.

Der intracelluläre Raum ist durch seine Zellwand von der extracellulären Flüssigkeit getrennt. Der Durchtritt von gelösten Stoffen und Flüssigkeit durch die Membranen in die Zelle hinein, oder aus der Zelle heraus, wird offenbar zunächst von den selben Gesetzmäßigkeiten beherrscht, wie der Durchtritt durch die Kapillarmwand. Hierbei treten jedoch einige Besonderheiten hinzu. Beim Austausch nicht lipoidlöslicher Stoffe handelt es sich vorwiegend um eine Diffusion in abgewandelter Form. Aktive Zelleistungen können modifizierend eingreifen.

Die graphische Darstellung auf S. 17 veranschaulicht die unterschiedliche Elektrolytzusammensetzung der einzelnen Flüssigkeitsräume des Organismus. Die einzelnen Ionengruppen sind durch verschieden schraffierte Säulen gekennzeichnet.

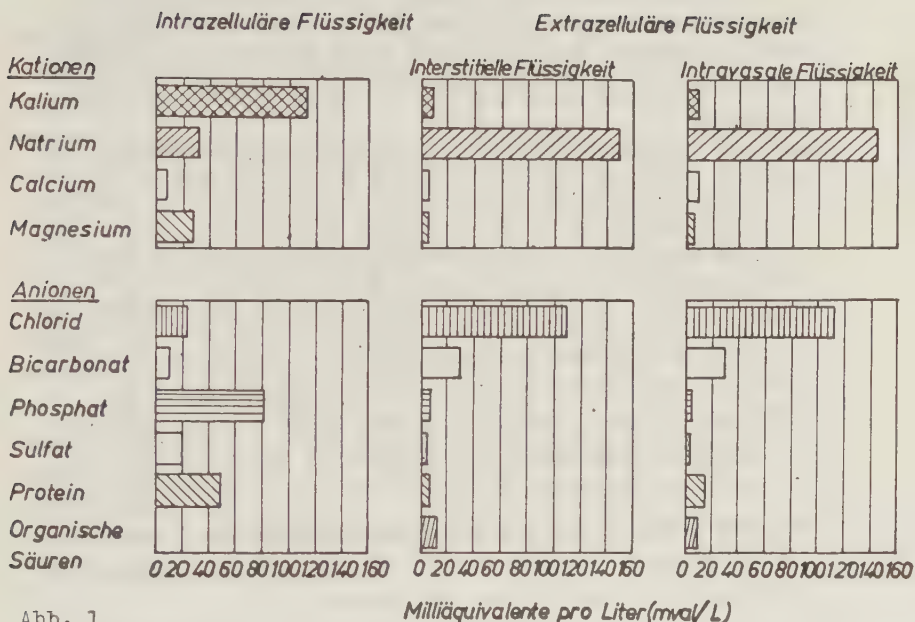


Abb. 1

Elektrolytzusammensetzung der einzelnen Körperflüssigkeiten
modifiziert nach Reissigl.

Bei den Kationen findet sich das Kalium überwiegend in der Zelle, während das Natrium hauptsächlich extracellulär gelegen ist. Auf der Anionenseite überwiegt das Chloridion, das vorwiegend extracellulären Ursprungs ist, während Phosphate und Proteine in größerem Ausmaß in der Zelle vorhanden sind. Die übrigen Ionen haben nur einen geringen Anteil an der Aufrechterhaltung des osmolaren Gleichgewichtes.

Elektrolytzusammensetzung der einzelnen Körperflüssigkeiten

Das dominierende Kat~~h~~ion der Zelle ist das Kalium. In weit geringerer Konzentration folgt Natrium und Magnesium. Kalzium hat kaum einen Anteil am molaren Gleichgewicht.

Auf der Anionenseite stehen Phosphationen an erster Stelle. Proteine, Chlorionen und Phosphate sind ebenfalls in größeren Konzentrationen vorhanden.

Ganz im Gegensatz zu der Elektrolytverteilung in der Zelle steht die extracelluläre Flüssigkeit.

Dominierendes Kat~~h~~ion ist hier das Natrium, das in einer wesentlich höheren Konzentration als das intracelluläre Kalium vorhanden ist. Gleichzeitig ist aber die Summe der anderen Kationen außerhalb der Zelle geringer, so daß ein weitgehendes Gleichgewicht zwischen den Kationen innerhalb und außerhalb der Zelle zustande kommt.

Bei den Anionen der extracellulären Flüssigkeit steht das Chlorion an erster Stelle. Bicarbonat und organische Säuren folgen in weitem Abstand.

Die quantitativen Verhältnisse sind aus der Abbildung 1 ersichtlich.

Die intracelluläre Flüssigkeit weist eine wesentlich andere Zusammensetzung als die interstitielle auf, mit der sie im Austausch steht. Diese großen Unterschiede lassen sich nicht mehr durch die Differenzen im Eiweißgehalt, d.h. durch die Ausbildung von Donnan-Gleichgewichten erklären. Man nimmt hier besondere aktive Transportmechanismen an. Es wird andauernd entgegen dem Konzentrationsgefälle Natrium aus der Zelle heraustransportiert und dafür Kalium zurückgehalten.

Dieser, gegen ein Konzentrationsgefälle gerichtete Pumpmechanismus deckt seinen Energiebedarf aus der Glycolyse und dem Pentosephosphatcyclus. Eine Verminderung dieses Energiiereservoirs, z.B. bei einer verminderten Zell-

atmung, führt zwangsläufig zu einer Senkung der Aktivität dieses Pumpmechanismus. Die Zelle kann das Konzentrationsgefälle nicht mehr aufrechterhalten; Natrium und Kaliumgehalt gleichen sich mehr und mehr den interstitiellen Konzentrationen an. Mit dem Natrium strömt auch Wasser in die Zelle ein und diese schwillt an. Weiterhin scheint gesichert, daß die Zellen auch befähigt sind, Magnesium und Calcium aktiv nach außen zu schaffen. Die Verteilung des Wassers scheint dagegen passiv nach osmotischen Gesetzen vor sich zu gehen. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß das Wasser nicht frei diffusabel durch die Zellwand ist. DICK (18) nimmt an, daß die Zellmembranen einen wichtigen Beitrag zum Zellwiderstand gegenüber dem Eindringen von Wasser leistet. Er nimmt das Vorhandensein kleiner Kanälchen in den Zellmembranen an, durch die das Wasser in einzelnen Molekülen permeieren muß. Diese Kanälchen sollen einen Durchmesser von etwa 3,5 Å haben. Dadurch ergibt sich ein erheblicher Membranwiderstand gegenüber dem sonst frei diffusablen Wasser.

Das Ödem

Das bei einer Flüssigkeitsretention entstehende Ödem ist das wichtigste Symptom eines gestörten Wasserhaushaltes. Ganz allgemein versteht man unter dem Begriff Ödem eine über das normale Maß hinausgehende Ansammlung von Flüssigkeit unterschiedlicher Zusammensetzung in Zellen oder im interstitiellen Raum.

In extremen Fällen kann in präformierten Höhlen wie Bauchraum oder Thorax ebenfalls freie Flüssigkeit auftreten. Diese Flüssigkeitsansammlungen werden je nach Lokalisation als Ascites oder Hydrothorax bezeichnet.

Zur genaueren Erläuterung der folgenden Betrachtungen soll die schematische Darstellung des Kapillargebietes dienen, wie sie auf der Abbildung 2 wiedergegeben ist.

Der effektive Filtrationsdruck, der im arteriellen Schenkel der Kapillare die Flüssigkeit in das Interstitium abpreßt, setzt sich wie folgt zusammen:

Der systolische Druck, der in der Aorta herrscht, vermindert sich kontinuierlich mit der Erweiterung des Stromgebietes im Kapillarnetz. Man nimmt an, daß er im arteriellen Schenkel der Kapillare auf etwa 32 mmHg absinkt. Diesem arteriellen Druck wirkt der Gewebsdruck entgegen. Dieser ist sehr unterschiedlich je nach dem Hydratisationsgrad des Interstitiums. Sein mittlerer Wert dürfte bei etwa 3 mmHg liegen.

Ebenfalls dem arteriellen Druck entgegengerichtet ist der kolloidosmotische Druck der intravasalen Flüssigkeit, der sich aus der Masse der nichtdiffusablen Ionen, wie z.B. den Eiweißmolekülen zusammensetzt. Dieser Druck liegt im Allgemeinen bei etwa 22 mmHg.

Im arteriellen Schenkel herrscht also ein Überdruck von 7 mmHg mit dem die intravasale Flüssigkeit ins Interstitium abgepreßt wird.

Durch Druckverluste im venösen Anteil der Kapillare sinkt der hydrostatische Druck auf etwa 20 mmHg. ab. Die anderen entgegengesetzt wirkenden Größen bleiben jedoch konstant. So resultiert ein effektiver Filtrationsdruck von - 5 mmHg. Durch diesen Überdruck des Interstitiums wird nun wiederum die Flüssigkeit in den intravasalen Raum zurückgebracht. Bei Ödembildungen verschiedener Genese wird dieser oben geschilderte Mechanismus an einer oder mehreren Stellen gestört.

Die schematische Darstellung auf Seite 15 veranschaulicht die Verhältnisse bei Filtration und Reabsorption im Kapillargebiet.

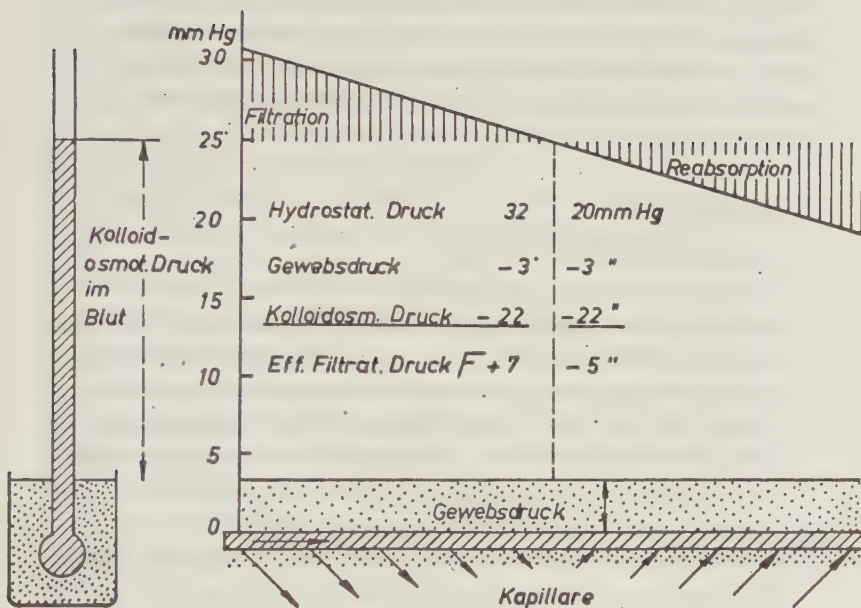


Abb. 2

Schematische Darstellung der Flüssigkeitsbewegung durch die Kapillarmembrane. Infolge des Strömungswiderstandes fällt der intravasale Druck von über 30 mm Hg auf etwa 20 mm Hg. Diesem Druck wirkt die Summe aus kolloidosmotischem Druck und Gewebsdruck (25 mm Hg) entgegen. In der Mitte der Kapillare halten sich Einwärts- und Auswärtsfiltration die Waage. Auf der arteriellen Seite überwiegt die Filtration ins Gewebe. Im venenseitigen Abschnitt ist die Filtrationsrichtung umgekehrt. (Mod. nach Reissigl)

Ödeme verschiedener Genese

Vergleicht man die Ursachen der Ödembildung in der Schwangerschaft und die der renalen, bzw. cardialen Ödeme, so ergeben sich gewisse Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede, die hier kurz erläutert werden sollen.

1. Renale Ödeme

a) Das nephrotische Ödem

Die Verminderung des kolloidosmotischen Druckes ist als einer der wesentlichen Faktoren der vermehrten Flüssigkeitsretention beim nephrotischen Syndrom anzusehen. Das Gesamtkörperwasser schwankt zwischen 31 - 36 l (22) (Normal: 36 l). Das Gesamtkörperwasser zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom klinischen Ödemgrad. Diese isotone Hyperhydration beim nephrotischen Syndrom betrifft hauptsächlich den extracellulären Flüssigkeitsraum. Der Zellwassergehalt scheint dabei nur wenig, oder überhaupt nicht verändert zu sein (23).

b) Das nephritische Ödem

Im Gegensatz zum nephrotischen Syndrom ist die Ursache des nephritischen Ödems - speziell bei der akuten diffusen Glomerulonephritis - nicht allein in einer Kochsalz und Wasserretention zu suchen, sondern wahrscheinlich neben der eingeschränkten glomerulären Filtration der Niere durch eine allgemeine Steigerung der Kapillarpermeabilität mitbedingt. Das nephritische Ödem ist verhältnismäßig eiweißreich, im Gegensatz zum cardialen und nephrotischen Ödem. Hierdurch wird der kolloidosmotische Druck des Plasmas, ähnlich wie beim nephrotischen Ödem, vermindert. Möglicherweise besitzt das interstitielle Gewebe

Der Nephritiker eine erhöhte Quellbarkeit.

Im Verlauf der akuten Glomerulonephritis kommt es in Folge der Einschränkung der glomerulären Filtration zu einer Natrium- und Wasserretention mit Hydrämie und weiterer Ödembildung. Die Ursache dieser Retention ist in einer glomerulären Läsion zu suchen. Die Drosselung des Filtrates ohne nachweisliche tubuläre Störung ist nach Ansicht vieler Autoren das wesentliche Moment für die renale Salz- und Wasserretention bei der akuten Glomerulonephritis

GESSLER (32) fand bei den verschiedenen Glomerulonephritiden - vasculärer, bzw. nephrotischer Verlauf - einen geringgradigen Anstieg des Zellwassers im Erythrocyten mit einem geringen Anstieg des Zellnatriums, der mit einem Abfall des Kaliums verbunden ist.

2. Cardiale Ödeme

In unserem Zusammenhang interessant zu erwähnen sind die Ödembildungen der abhängigen Körperpartien bei einer bestehenden Herzinsuffizienz. Der auslösende Faktor dieser Ödeme ist der erhöhte venöse Druck im Gefäßsystem, da sich das Blut vor dem rechten Herzen staut. Die Folge davon ist der Austritt von Flüssigkeit aus der Gefäßbahn, da der kolloidosmotische Druck der intravasalen Flüssigkeit nicht mehr ausreicht, um gegen den erhöhten venösen Druck die im proximalen Gefäßschenkel ausgepreßte Flüssigkeit wieder an sich zu ziehen. Dieses so verminderte intravasale Volumen ruft eine erhöhte Aldosteronausschüttung der Nebennierenrinde hervor. Dieses Hormon bewirkt am proximalen Tubulus des Nephrons eine erhöhte Natriumrückresorption bei vermehrter Kaliumausscheidung. Mit dem Natrium wird gleich-

zeitig eine äquimolare Menge Wasser retiniert. Dies geschieht ohne Energieaufwand durch passive Diffusion. Mit dieser Wasserretention ist aber die Möglichkeit zu einer weiteren Ödembildung gegeben. Nach RIECKER (84) verändert sich der intracelluläre Wasser- und Elektrolythaushalt ganz erheblich. Bei Untersuchungen mit Erythrocyten stellte er fest, daß bei Patienten mit cardialen Ödemen das Zellnatrium und das Zellwasser signifikant ansteigt, während des Kalium abfällt. Diese Erscheinungen normalisieren sich wieder, wenn es gelingt, die Herzinsuffizienz medikamentös zu überwinden.

Besonderheiten im Wasserhaushalt der Frau

Cyclische Schwankungen

Schon lange bevor ovarielle und uterine Cyclusvorgänge erforscht waren, hat JAKOBI (50) 1876 über eine Rhythmik gewisser Körperfunktionen in Beziehung zur Menstruation berichtet.

Autoren wie GOODMAN (34), V.OTT, (72) und SICHAREFF (92) berichten, daß Wärmeproduktion, Blutdruck und Harnstoffausscheidung, Muskelkraft und Lungenkapazität einen deutlichen Wechsel in der Stärke ihrer Reaktionsfähigkeit zeigen, und daß sich in diesen Funktionsschwankungen ein Wellenberg im Prämenstruum, und ein Wellental unter der Menstruation sowie im Postmenstruum nachweisen lassen. Das rhythmische Verhalten der Basaltemperatur, die morphologischen Veränderungen am Deckepithel der Scheide, sowie die cyclischen Veränderungen der Tonuslage des veg. Nervensystems seien hier nur erwähnt. Verursacht werden diese Veränderungen durch das periodische Wechselspiel der Hormone des Zwischenhirn-

HvL-Follikelapparat-Systems, welches den ovariellen Cyclus steuert und aufrecht erhält.

Gewisse subjektive und objektive Beobachtungen sprechen dafür, daß auch der Wasserhaushalt dem cyclischen Wechselspiel unterliegt. So kann man sehr häufig die Feststellung machen, daß prämenstruell bei vielen Frauen eine verstärkte Prallheit und Durchsaftung des Gewebes auftritt. Subjektiv wird von den Frauen angegeben, daß sie ein verstärktes Spannungs- und Völlegefühl haben. Die Kleidung wird etwas enger, das Körpergewicht nimmt zu; Symptome, die postmenstruell sehr schnell wieder verschwinden. Eine solche Neigung zur Wasserretention, die auch bei Gesunden zu einem Gewichtsanstieg bis zu einem Kilogramm führen kann, gibt bei Herzkranken - die an der Grenze der Kompensation stehen - oftmals zur Entstehung von Ödemen Anlaß.

JASCALU (51) konnte zeigen, daß beim Prämenstruellen Syndrom eine Natriumretention auftritt. Er gab mehrere Tage 1 000 mg Kochsalz und stellte seine Ausscheidung im Urin fest. Die Frauen retinierten davon etwa 500 mg pro Tag. Männliche Versuchspersonen dagegen nur etwa 100 mg. Nach einer Gabe von 90 mg Progesteron sank die Retentionsrate bei den weiblichen Personen auf etwa 54 % ab, während die männlichen Kontrollpersonen nur eine Abnahme von 12 % aufwiesen. Dies ist ein Hinweis für die besondere Ansprechbarkeit der Regulationsmechanismen der Frau innerhalb des Zeitraumes der prämenstruellen Phase.

Veränderungen des Plasma- und Gewebswassers beim Prämenstruellen Syndrom

RÖTTGER (86) stellte fest, daß prä- und postmenstruell in der Menge des Plasmawassers kein signifikanter Unterschied auftritt. Das Gewebswasser hingegen weist prämenstruell eine Zunahme von 800 - 1500 ml gegenüber den postmenstruellen Werten auf. Untersuchungen über Verände-

rungen des intracellulären Wassergehaltes während des Cyclus wurden nicht gemacht. Durch intravenöse Injektion von kolloidalen Farbstoffen, die die Kapillärwände nicht, oder nur langsam durchdringen können, und Bestimmungen ihrer Gleichgewichtskonzentration, läßt sich die Menge des im Körper befindlichen Plasmawassers ermitteln. Wird außerdem eine die Kapillärwand durchdringende Substanz injiziert, die jedoch nicht in die Zellen permeiert, so verteilt sich diese auf plasma- und interstitielles Gewebswasser. Aus ihrer Endkonzentration läßt sich die Summe dieser beiden Flüssigkeitsvolumen berechnen.

Zur Bestimmung des zirkulierenden Plasmawassers benutzte RÖTTGER den kolloidalen Farbstoff Geigy-blau 536; zur Bestimmung des interstitiellen Gewebswassers Rhodanitionen, die nur sehr langsam ausgeschieden werden.

Veränderungen der Flüssigkeitsräume in der Schwangerschaft

Das beim Prämenstruellen Syndrom nur andeutungsweise erhöhte Blutvolumen vergrößert sich im Verlauf der normalen Schwangerschaft um 1000 - 1500 ml (1, 20, 25, 27, 41, 46, 85). Diese Volumenzunahme erstreckt sich vor allem auf den Plasmaanteil des Blutes, während die korpuskulären Elemente nur um etwa 20 % ansteigen (63). Diese Zunahme der intravasalen Flüssigkeit um 20 - 35 % ist vorwiegend eine Anpassung des Blutvolumens an die Vergrößerung der Gefäßstromgebiete innerhalb der Schwangerschaft zu werten.

So steigt vor allem die Uterusdurchblutung von 30 - 40 cm^3 /min. im nichtgraviden Zustand auf Werte von 450 - 700 cm^3 /min. gegen Ende der Schwangerschaft an. Hinzu kommt noch die Vergrößerung der Gefäßstrombahn durch die Venengeflechte der übrigen Genitalorgane, der Mammae und durch die Varicen der unteren Extremitäten.

Durch die physiologische Adaptation des Gefäßsystems während der Gestation, die durch die Einschaltung von Placenta und Frucht in das Gefäßsystem gekennzeichnet sind, wird der Wasserstoffwechsel in der Schwangerschaft erheblich gesteigert. Ab der 30. Schwangerschaftswoche gehen etwa 3500 ml Flüssigkeit pro Stunde zur Frucht über (28).

Auch der Natriumbedarf der Mutter ist erhöht. Zwar steigt der mit Hilfe von Isotopen gemessene Gesamtnatriumraum in der Schwangerschaft beträchtlich an (19, 21, 39, 64, 65), aber ein nicht exakt anzugebender Teil des retinierten Natriums wird von der wachsenden Frucht benötigt, so daß das Ausmaß der mütterlichen Kochsalzretention schlecht kontrollierbar ist.

Der steigende Bedarf an gelösten und ungelösten Stoffen wird ermöglicht durch eine Vergrößerung des zirkulierenden Blutvolumens und einer erhöhten Bereitstellung von Wasser im mütterlichen Organismus, wobei nach FRIEDBERG (28) das notwendige Reservoir im Unterhautzellgewebe zu suchen ist.

Interessant ist die Beobachtung von RIVIERE (85). Er stellt fest, daß bei einem frühzeitigen Absterben des Föten ein starker Rückgang des Plasmavolumens zu erkennen ist. Dies ist ein weiterer Hinweis für die zentrale Bedeutung der Frucht und ihrer Eihäute zur Steuerung des veränderten Flüssigkeitshaushaltes während der Schwangerschaft.

Das interstitielle Volumen nimmt bei der normalen Schwangerschaft nur um 1 - 5 l zu. (25, 41). Diese Zunahme soll sich gleichmäßig auf Haut- und Muskelgewebe erstrecken (27).

Veränderung des intravasalen und interstitiellen Flüssigkeitsvolumens bei Schwangerschaftstoxikosen

Bei den Toxikosen tritt als charakteristisches Merkmal eine intravasale Volumenabnahme auf (1, 20, 25, 27).

Diese Hämokonzentration bewirkt eine ausgesprochene Verminderung des Plasmavolumens mit einem relativen Ansteigen der Hämatokritwerte bis weit über 50 %. Folge dieser Hämokonzentration ist eine weitere Verminderung der Nierenleistung, welche wiederum eine Wasserretention begünstigt und damit Ödemneigung verstärkt.

Das interstitielle Flüssigkeitsvolumen vergrößert sich bei Toxikosen bis zu 20 l. (25, 41). Diese Volumenzunahme ist hauptsächlich im Unterhautzellgewebe lokalisiert (27). Die durch die Wassereinlagerung bedingte Gewichtszunahme erfolgt in den letzten 6 - 12 Wochen der Schwangerschaft. Die Gewichtszunahme zusammen mit der Erhöhung des Blutdruckes und einer Proteinurie sind alarmierende Zeichen, die auf die Gefahr einer Toxikose hinweisen.

Das interstitielle Volumen nimmt in der normalen Schwangerschaft nur um 1 - 5 l zu (25, 41). Diese Zunahme erstreckt sich gleichmäßig auf Haut- und Muskelgewebe (27).

Das Schwangerschaftsödem

In der Schwangerschaft treten Bedingungen auf, wie sie unter anderem auch für die Entstehung der kardialen und renalen Ödeme von Bedeutung sind.

Der venöse Druck ist erhöht, es besteht eine gesteigerte Kapillarpermiabilität und die Wasserbindungsfähigkeit der intercellulären Grundsubstanz ist erhöht.

Dies alles führt jedoch nur zu den bei FRIEDBERG (28) beschriebenen physiologischen Ödemen in der Schwangerschaft. Es besteht eine deutlich vermehrte Durchsättigung des Unterhautzellgewebes mit einer geringgradigen

Ödemneigung der unteren Körperhälfte.

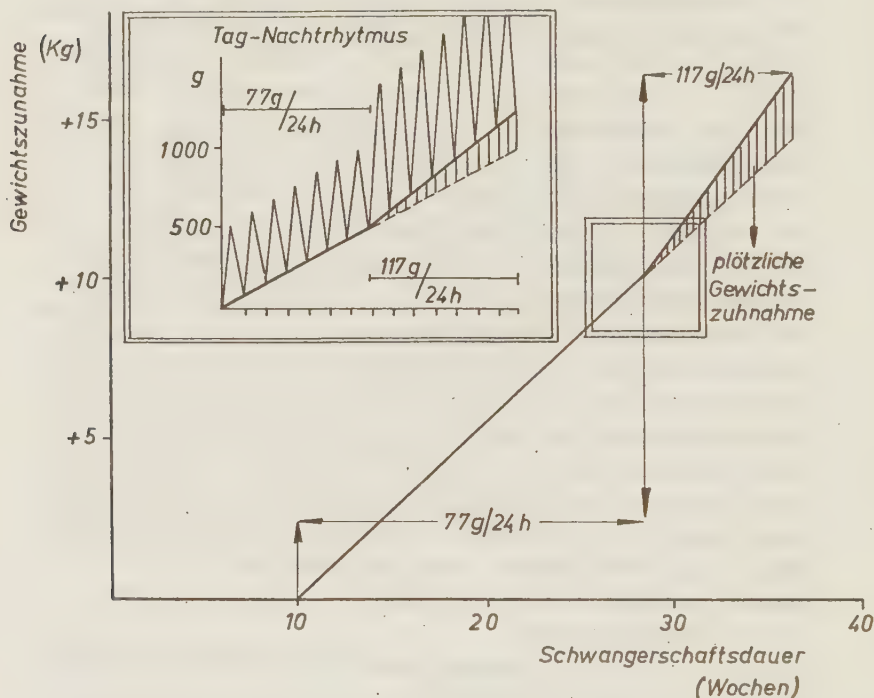
Besondere Bedeutung wird in der Schwangerschaft dem unphysiologischen Gewichtsanstieg als diagnostischem Ausdruck der Ödembildung beigemessen. Die Kontrolle der Gewichtszunahme ist neben der des Blutdruckes und der Eiweißausscheidung im Urin ein zuverlässiges Mittel, das es ermöglicht, eine Gefährdung der Schwangerschaft früh genug zu erkennen. Die Grenze des normalen Gewichtszuwachses liegt um 500 g pro Woche (5, 107). Dabei läßt sich für den normalen und den abnormen Gewichtszuwachs ein linearer Ablauf nachweisen - wie aus Abbildung 3 zu ersehen ist. Sowohl der normale als auch der abnorme Gewichtszuwachs beginnen mit der 10. Woche, also zur Zeit der Placentation. Der abnorme Gewichtszuwachs, der sich außerdem noch plötzlich beschleunigt, wird als Manifestation einer pathologischen Wasserretention betrachtet. VEDRA (102) hält die Ödembildung in der Schwangerschaft, auch das generalisierte Ödem, für ein orthostatiches Ödem aufgrund einer erhöhten basalen Hydratation. Nach seinen Beobachtungen erfolgt die Gewichtszunahme im Tag-Nacht-Rhythmus. Tagsüber steigt das Gewicht durch Aufnahme von Salz und Wasser an, Nachts wird ein Teil der retinierten Menge wieder ausgeschieden.

Von diesem Tag- und Nachtrhythmus abgeleitet, ist es also leicht verständlich, daß allein schon durch eine strenge Bettruhe ein Teil des pathologischen Schwangerschaftsödems ausgeschieden werden kann.

Es ist jedoch zu beachten, daß zwischen der Entstehung des orthostatischen Ödems bei Herzinsuffizienz und des Schwangerschaftsödems grundlegende Unterschiede bestehen. Bei einer bestehenden Herzinsuffizienz verhindert der gesteigerte venöse Druck die Reabsorption im venösen Schenkel der Kapillare, wie es die Tabelle 2 zeigt. In diesem gesteigerten venösen Druck liegt die Hauptursache des kardialen Ödems.

Abb. 3

Gewichtszunahme in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer bei der normalen und der pathologischen Schwangerschaft. (nach Vedra)



Die Abbildung veranschaulicht den Tag- Nachtrhythmus des Gewichtsanstieges in der normalen Schwangerschaft. Er liegt im Mittel bei etwa 77 g pro 24 Stunden. Dem plötzlichen nicht linearen Gewichtszuwachs von mehr als 117 g pro 24 Stunden muß man besondere Beachtung schenken. Dies ist das Zeichen einer pathologischen Wasserretention. (Mod. nach Vedra)

Das Schwangerschaftsödem wird jedoch durch mehrere Faktoren verursacht, so vor allem durch die gesteigerte Kapillarpermeabilität und die damit verbundene Dysproteinämie. Der vermehrte Venendruck der unteren Körperhälfte, der durch den Druck des graviden Uterus auf die großen Beckenvenen zustande kommt, ist nur eine Ursache unter mehreren, die eine Ödembildung in der Schwangerschaft hervorrufen.

Mögliche Ursachen des Schwangerschaftsödems

Nephrogene Ursachen

Bis zur 30. Schwangerschaftswoche nimmt das glomeruläre Filtrat der normalen Schwangeren gegenüber den Nichtschwangeren zu (57). Das glomeruläre Filtrat liegt dann bei etwa 200 ml/min. gegenüber 120 ml/min. (28). Gleichzeitig ist auch die Ausscheidungsmenge bei Trinkversuchen erhöht (47). Kurz vor dem Geburtstermin sinkt die Ausscheidungsrate rapide ab. Nach Gaben von hyperonkotischer Gelatinelösung ist bei Normalschwangeren eine deutliche Flüssigkeitsretention gegenüber Nichtschwangeren zu erkennen.

Bei den Toxikosen ist gegenüber den Normalschwangeren die glomeruläre Filtration signifikant kleiner (20, 25, 28, 46, 53).

Die bei der Pyelonephritis Gravidarum auftretenden Nierenveränderungen sind dagegen hauptsächlich tubulärer Natur. Erst bei mehreren Recidiven wird das Gefäßsystem der Glomerula in Mitleidenschaft gezogen (29).

Durch die verminderte Filtrationsrate resultiert eine erhöhte Natriumreabsorption, wobei wiederum

eine entsprechende Menge Wasser zurückgehalten wird. Dabei kann man davon ausgehen, daß etwa 150 mVal Natrium 1 Liter Wasser im Gewebe zurückhalten (20). Untersuchungen über das austauschbare Wasser und Natrium führten zu dem Ergebnis, daß zwischen Nichtschwangeren und Normalschwangeren kein wesentlicher Unterschied besteht, daß aber bei den Toxikosen die Austauschrate für Natrium und Wasser signifikant kleiner ist. Dies entspricht einer verstärkten Wasser- und Elektrolytbindung im Gewebe (65).

Folgendes Beispiel mag diese Überlegungen erläutern:

Bei nichtschwangeren Frauen beträgt das glomeruläre Filtrat etwa 120 ml/min, die Plasmanatriumkonzentration etwa 140 mVal/l. Daraus ergibt sich, daß täglich etwa 20 000 mVal Natrium von den Glomerula gefiltert werden. Bei Frauen im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft sind es aber etwa 36 000 mVal Natrium pro Tag, weil das Glomerulumfiltrat beträchtlich vermehrt ist. Eine tägliche Natriumzufuhr von 200 mVal wird normalerweise durch Ausscheidung von entsprechenden Mengen ausgeglichen. Anders ausgedrückt: 36 000 - 200 mVal = 35 800 mVal, d.h. 99,44 % des filtrierten Natriums werden in den Tubuli rückresorbiert. Wenn nun die tubuläre Reabsorption auf 99,45 % ansteigt, so werden bei Aufnahme von 200 mVal nur noch 166 mVal ausgeschieden, und somit 34 mVal täglich im Körper retiniert. Zur Aufrechterhaltung der Isoosmose wird gleichzeitig eine entsprechende Menge Wasser zurückgehalten, wodurch das Körpergewicht um etwa 250 g täglich ansteigt. (Zit. nach FRIEDBERG 28).

Die Frage bleibt jedoch noch zu klären, warum bei den Toxikosen eine so starke Flüssigkeitsabwanderung aus der Blutbahn in das Gewebe erfolgt. FRIEDBERG (28) nimmt neben anderen Faktoren auch eine vermehrte Wasserbindungsfähigkeit der amorphen Grundsubstanz des Interzellularraumes an. Diese saugt das Wasser wie ein Schwamm auf. Einige Autoren nehmen an, daß das Natrium in die Zelle abwandert und so das Wasser intracellulär festgehalten wird. Dieser Vor-

gang wird als Transmineralisation bezeichnet. Man versteht darunter die Veränderung der Elektrolytkonzentration im Sinne eines Natrium- und Wassereinstromes in die Zelle bei gleichzeitigem Kaliumverlust.

Kreislauffaktoren und Gefäßveränderungen

Veränderte Kreislaufbedingungen und Gefäßeigenschaften führen auch schon in der normalen Schwangerschaft zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren.

Serumeiweiß:

Im Verlauf der normalen Schwangerschaft findet man eine relative Verringerung des Serumeiweiß gegenüber den Nichtschwangeren (70, 85). Bei Toxikosen wird keine weitere Verringerung des Serumeiweißes beobachtet.

Durch das Ansteigen vornehmlich der wässrigen Phase der intravasalen Flüssigkeit im Verlauf der normalen Schwangerschaft resultiert eine relative Verminderung des Serumeiweißes gegenüber Nichtschwangeren.

Der renale und enterale Eiweißverlust, der hauptsächlich die niedermolekularen Albumine und Globulinkomponenten betrifft, führt zu einer Dysproteinämie und damit zu einer Verminderung des kolloidosmotischen Druckes. Bei Toxikosen wird keine weitere Verminderung des Serumeiweißes beobachtet (70, 85).

Die durch den Eiweißverlust auftretende Dysproteinämie der Schwangeren kann für die Entwicklung des Feten nicht gleichgültig sein. Es ist sehr wahrscheinlich, daß durch diesen erheblichen Eiweißverlust eine Gefährdung des Feten besteht.

Gefäßpermeabilität:

Auch die Durchlässigkeit der Gefäße gegen über Eiweiß ist in der Schwangerschaft verändert. ALBERS (1) fand durch Stauungsversuche eindeutig eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit bei gesunden Schwangeren.

Mit Hilfe einer Stauungsmanschette wird bei Versuchspersonen an einem Arm ein Druck angelegt, der zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck der betreffenden Patientin liegt. Nach einer halben Stunde wird sowohl von dem gestauten, als auch von dem ungestauten Arm eine Blutprobe abgenommen. Diese beiden Proben werden auf ihren Serumeiweißgehalt untersucht und miteinander verglichen. Bei schwangeren Versuchspersonen ist die Differenz im Eiweißgehalt der beiden Blutproben signifikant größer, ein Beweis für die gesteigerte Gefäßdurchlässigkeit in der Schwangerschaft.

Interessanterweise ist diese erhöhte Gefäßdurchlässigkeit unabhängig vom Alter der Schwangerschaft. Oft tritt sie schon sehr massiv in den ersten Monaten der Schwangerschaft auf, manchmal kann sie aber auch fehlen. Die Gefäßdurchlässigkeit steigt jedoch bei Toxikosen im Vergleich zur normalen Gravidität nicht wesentlich an und steht in keiner Beziehung zur Stärke des Ödems. Ebenfalls besteht eine gesteigerte Permeabilität bei Glandulär-Cystischer Hyperplasie. RÖTTGER (86) berichtet von einer erhöhten Gefäßdurchlässigkeit in der prämenstruellen Phase. HEROLD (41) und RÖTTGER (87) stellen ebenfalls mit verschiedenen Untersuchungsmethoden eine erhöhte Gefäßpermeabilität in der Schwangerschaft fest.

Diese erhöhte Kapillardurchlässigkeit kann auch im Verdauungstrakt nachgewiesen werden. So fand z. B. LAAKSO (56) mit Hilfe von markiertem Polyvinylpyrrolidin bei Toxikosen eine signifikant höhere Ausscheidungsrate dieses Stoffes im Stuhl, als dies bei Normalschwangeren

der Fall ist. Die Durchlässigkeit geht jedoch nicht mit dem Schweregrad der Toxikose konform. Aus dem Verhalten der Schwangeren bei dieser Versuchsreihe kann auf einen erhöhten enteralen Eiweißverlust innerhalb der Schwangerschaft und besonders bei Toxikosen geschlossen werden. Die Dysproteinämie mit ihrer Gefahr für die Ernährung des Feten sind schon lange bekannt. Dieses Verhalten ist auch bei der Gefäßdurchlässigkeit innerhalb der Schwangerschaft zu beobachten (1). WALDMANN und LASTER (104) konnten im Wochenbett ebenfalls noch eine erhöhte Kapillardurchlässigkeit feststellen.

Vermehrter Venendruck

Durch den Druck des vergrößerten Uterus auf die Beckenvenen erhöht sich der Venendruck in der unteren Körperhälfte beim Stehen um 20 - 50 % gegenüber der Nichtschwangeren (25). Aber auch der Venendruck der oberen Körperhälfte, gemessen in der Vena Cubitalis, ist in der normalen Schwangerschaft und besonders bei ödematösen Schwangeren erhöht. Der Normalwert des cubitalen Venendruckes liegt nach ALBERS (1) bei Nichtschwangeren um etwa 70 mmH₂O. Er steigt im Verlauf der normalen Schwangerschaft auf etwa 87 mm H₂O an. Es sind in dieser Gruppe jedoch auffallend starke Schwankungen zu beobachten. Bei ödematösen Schwangeren steigt der mittlere Venendruck auf 134 mm H₂O an. In dieser Gruppe sind die größten Streuungen zu beobachten. Die Werte ödematöser Schwangerer liegen aber um mindestens 20 mm H₂O über dem Mittel der normalen Schwangeren. ALBERS (1) beobachtete aber auch Fälle mit ausgesprochen starken Ödemen, bei denen keine Erhöhung des Venendruckes über den normaler Schwangerschaften hinaus festzustellen war.

Gefäßspasmen

In allen Stromgebieten sind während der Schwangerschaft-

funktionelle Spasmen an den Gefäßen zu beobachten. Diese Spasmen können die Kapillaren so schädigen, daß Eiweiß aus der Strombahn austritt (44). Besonders an dem Gefäßsystem der Niere macht sich der Einfluß dieser Gefäßspasmen bemerkbar. ALTCHECK und JANISCH (4, 55a) berichten ausführlich über diese morphologischen Veränderungen an der Niere.

Placentare Durchblutungsveränderungen

In den letzten Jahren wurde besonders die placenta-re Entstehungstheorie der Spätgestose diskutiert, ohne daß der letzte Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie erbracht werden konnte.

Grundlegend sind die Versuche von PAGE, BASTIAANSE, MASTBOOM (73a, 51, 67a), die zeigen, daß eine vorübergehende Drosselung der Blutzufuhr zur Placenta an den Chorionzotten Veränderungen hervorruft, die weitgehend denen entsprechen, die man bei der Eklampsie findet.

Von OGDEN, SINDRAN und KUMAN (71a, 92a, 55a) wurde die Theorie der placentaren Durchblutungsinsuffizienz unterstützt. Sie drosselten experimentell bei Tieren die Blutzufuhr zum Uterus und konnten damit nicht nur morphologische, der Eklampsie entsprechende Veränderungen in der Placenta nachweisen, sondern lösten dadurch eine Hypertonie, zum Teil mit einer Proteinurie bei den Tieren aus.

LUDWIG (62a) fand, daß durch die Mangeldurchblutung der Placenta eine vermehrte Gerinnungsbereitschaft des Blutes ausgelöst wird. Fibrin lagert sich an der Gefäßwand an, dadurch wird der Querschnitt verengt und es erfolgt eine weitere Minderdurchblutung. Die erst reversible, durch pressorische Substanzen hervorgerufene Gefäßverengung soll durch die Fibrinauflagerungen in diesem Zustand gehalten werden und sei

nun irreversibel. Eine Heparintherapie am Beginn einer Toxikose wurde mehrmals mit Erfolg durchgeführt. Die Toxikosen zeigten jedoch kein einheitliches Verhalten bei dieser Therapie.

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen an Tier und Mensch fanden unter anderen GROSS (37) und SMEBY (93) vasoaktive Substanzen in Uterus und Eihäuten, die bei der physikalisch-chemischen Untersuchung Ähnlichkeit mit Renin ergaben. Man nimmt an, daß bei gestosekranken Schwangeren in der Placenta vermehrt diese renin-ähnlichen Substanzen frei werden. In diesem Falle wäre die Schwangerschaftshypertonie durch gefäßaktive Substanzen aus der Placenta verursacht.

SCHMIDT und ROSENTHAL (88) konnten bei ihren Untersuchungen über die Plasmapareninaktivität in der Schwangerschaft zwar eine starke Erhöhung dieses Hormons in der normalen Schwangerschaft gegenüber Nichtschwangeren feststellen, jedoch fanden sie keinen weiteren Anstieg des Plasmaparenins bei Gestosen.

Die Frage, ob die Schwangerschaftshypertonie durch vasoaktive Stoffe aus der Placenta hervorgerufen wird, oder ob die oben geschilderten Veränderungen der Placenta sekundär durch die Hypertonie verursacht werden, oder ob Hypertonie und Placentaveränderungen in keinem Kausalszusammenhang stehen, kann heute noch nicht ausreichend beantwortet werden.

An den eben angeführten Beispielen ist zu erkennen, daß sich im Verlauf der Schwangerschaft eine generelle Veränderung der Membraneigenschaften des Gefäßsystems abspielt. Dabei wird das Kapillarbett durchlässiger für hochmolekulare Stoffe. Gleichzeitig erhöht sich der venöse Druck, so daß wiederum mehr Flüssigkeit aus der Strombahn austritt. Die Verminderung des kolloidosmotischen Druckes des Blutplasmas wirkt in gleicher Richtung. Als letztes sind noch die Gefäßspasmen zu

erwähnen, die außerhalb der Niere ebenfalls eine Schädigung der Kapillaren bewirken können mit dem Resultat einer erhöhten Durchlässigkeit für Serumeiweiß. An der Niere bewirken diese Spasmen ein vermindertes glomeruläres Filtrat, welches zu einer vermehrten Natrium-Reabsorption und damit zu einer verminderten Wasserausscheidung führt.

Es ist nun naheliegend, aus den Veränderungen der Gefäßendothelien eine generelle Veränderung der Membraneigenschaften aller Zellen in der Schwangerschaft und besonders bei den Toxikosen ableiten zu wollen, um damit die Veränderungen im Wasserhaushalt im Allgemeinen und speziell auch die Veränderungen, bei denen es zu offensichtlichen Ödemen kommt, erklären zu können.

RÖTTGER (87) konnte an dem Beispiel des Erythrocyten nachweisen, daß zumindest für diese Zellart, die später allgemein mit bestimmten Beschränkungen als Zellmodell für Beobachtungen des Membranverhaltens und des Stoffwechselgeschehens auch in der Schwangerschaft verwendet wurde, eine erhöhte Durchlässigkeit der Membranen für Chlor-Ionen und Glucose bestand.

Veränderungen des Natrium- und Kaliumhaushaltes in der Gravidität

Hormonelle Einwirkungen auf den Elektrolythaushalt

Schon seit langem vermutete man einen Zusammenhang zwischen der Ödementstehung und dem HHL Hormon Adiuretin. Man glaubte, daß dieses Hormon in der Spätschwangerschaft und besonders bei den Toxikosen erhöht wäre. Dies konnte unter anderem von FRIEDBERG (25) widerlegt werden, der keinen wesentlichen Adiuretinanstieg bei den Toxikosen feststellen konnte.

Außerdem fand er, daß das Plasma der Mutter auch bei den Gestosen eine außerordentlich starke adiuretin-aktivierende Wirkung aufweist, die etwa 500 mal größer ist als im Plasma von Nichtschwangeren.

Die Aldosteronausscheidung im Urin steigt im letzten Drittel der Schwangerschaft stark an (25, 95). Dabei ist sowohl die Bildung des Hormons in der NNR beschleunigt, als auch der Abbau in der Leber verlangsamt (97). Die Werte der Aldosteronausscheidung in der normalen Schwangerschaft entsprechen etwa den Werten, die man unter pathologischen Bedingungen bei dekompensierten Leberzirrhosen, schweren Nephrosen und kardialen Ödemen nachweisen kann. Erstaunlicherweise findet man bei den Gestosen keine weitere Steigerung der Aldosteronproduktion, sondern eher eine verminderte Produktion gegenüber den Normal-schwangeren (25).

Man nimmt an, daß der Grund für die erhöhte Aldosteronproduktion in der normalen Schwangerschaft in der natriuretischen Wirkung des Progesterons zu suchen ist. Progesteron soll das Aldosteron kompetitiv an seinem Wirkort hemmen. Schon HOWARD (46) nimmt an, daß Progesteron den Natriumdurchfluß an Membranen beschleunigt. In Stop-flow-Versuchen an Kaninchen verursachte Progesteron am distalen Tubulus eine relative Abnahme der Natriumrückgewinnung. Vom Aldosteron ist bekannt, daß es in diesem Tubulusabschnitt die Natriumretention vermehrt (45).

Mit einer verbesserten Methode an der Krötenblase konnten SHARP (14) und LEAF (14) nachweisen, daß Progesteron ebenso wie Spironolacton die Stimulation des Natriumtransportes durch Aldosteron antagonisiert. Auch CRABBE (89) hatte an einem ähnlichen Präparat eine Abschwächung gefunden. Auf einige neuere Ergebnisse über den Wirkmechanismus des Aldosterons soll kurz eingegangen werden.

An der Krötenblase erfolgt der Netto-Natrium-Transport stets von der Mucosa- zur Serosaseite durch die Epithelzellen und ist bei Aldosteronzusatz von einer Anreicherung von Natrium in den Zellen begleitet. Der Aldosteroneffekt muß demnach darin bestehen, daß er primär den Natriumeintritt auf der Mucosaseite vermehrt und dadurch das Angebot an intracellulärem Natrium für den aktiven Transport steigert. Weitere Befunde sprechen dafür, daß das Hormon die DNS-abhängige Synthese von RNS stimuliert und dadurch in die Neubildung von Proteinen eingreift, welche den Natriumeintritt kontrollieren (14, 78, 90).

Daß Progesteron nicht der einzige Faktor für die Aldosteronerhöhung in der Schwangerschaft ist, konnte STARK (96) an den Frauen ohne Ovarialfunktion nachweisen. Nach fortlaufenden hohen Progesterongaben ließ sich die Tendenz einer erhöhten Aldosteronausscheidung statistisch nicht sichern.

Bei intrauterinem Fruchttod sinkt die Aldosteronausscheidung auf Werte von Nichtschwangeren herab. Hier ist es jedoch möglich, mit Progesterongaben einen erneuten Anstieg der Aldosteronsekretionsrate auszulösen (105).

Östrogen und Pregnanoliolausscheidung sind bei intrauterinem Fruchttod vermindert und es tritt regelmäßig eine vermehrte Ausscheidung von Natrium auf (85).

HOWARD (46) fand bei Schwangeren, die täglich mit Östrogen und Progesteron behandelt wurden, eine erhöhte Natriumretention bis zur Geburt, die über dem Normalkollektiv der unbehandelten Schwangeren lagen. Wurden beide Hormone noch im Wochenbett verabfolgt, so verzögerte sich die Ausscheidung von Natrium und Wasser gegenüber dem Normalkollektiv.

Hatte man Anfangs gehofft, in den Veränderungen der verschiedenen Hormonspiegel in der Schwangerschaft den Schlüssel für die Entstehung der Ödeme in der pathologischen Schwangerschaft zu finden, so wurde man nach eingehenden Untersuchungen enttäuscht. Der hormonelle Apparat arbeitet nur auf einer anderen Regelstufe um das Gleichgewicht des Elektrolythaushaltes wahren zu können.

Veränderungen des Serum-Natriums und des Gesamtkörpernatriums

Alle die in den vorigen Kapiteln aufgeführten Veränderungen sowohl des Gefäßsystems, der Nierenleistung als auch der hormonalen Veränderungen, führen zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention in der Schwangerschaft. Es erhebt sich die Frage, in welchem der drei Flüssigkeitsräume des Organismus das Natrium und damit das Wasser retiniert wird. Um diese Frage einer Natriumretention in der Schwangerschaft nachzugehen, bietet sich die Bestimmung des Serumnatriums, des Gesamtkörpernatriums und die Bestimmung des intracellulären Natriums an.

Die Arbeiten über das Verhalten der Serumelektrolyte im Verlauf der Schwangerschaft und bei den Gestosen sind sehr zahlreich, ihre Aussagen jedoch widersprüchlich. Dies beruht einerseits auf den unterschiedlichen Intervallen, in denen die jeweiligen Autoren ihre Untersuchungen anstellten, und andererseits auf den unterschiedlich genauen Untersuchungsmethoden zur Elektrolytbestimmung.

Einige Autoren geben einen Abfall des Serumnatriums während der Schwangerschaft an (21, 42, 52, 70).

Andere Autoren sehen kaum einen Unterschied gegen-

über den Nichtschwangeren (55, 65), und wiederum andere Autoren geben einen Anstieg des Serumnatriums im Verlauf der Schwangerschaft an (75, 85).

Auch bei den Toxikosen werden unterschiedliche Werte gefunden. HEROLD und JUNG (42, 52) berichten von einem Abfall, bzw. einem Gleichbleiben des Serumnatriums, PARVIAINEN (75) berichtet von einem Anstieg.

Der Natriumraum, d.h. die Menge an austauschbarem Natrium, die mit Hilfe von Isotopen bestimmt werden kann, wird vorwiegend als vergrößert gefunden (19, 64). MAHRAN (65) kann kaum eine Veränderung des Natriumraumes feststellen.

Veränderungen des Serumkaliums und des Gesamtkörperkaliums

Über das Verhalten des Serumkaliums bei Schwangerschaft und Toxikose besteht etwas mehr Übereinstimmung bei den verschiedenen Autoren. Die meisten Arbeiten berichten über einen Abfall des Serumkaliums im Verlauf der normalen Schwangerschaft (21, 51, 52, 70, 75, 85). HERBINGER (39) berichtet von einem Abfall zwischen dem 5. und 7. Monat und von einem Anstieg ab dem 7. Monat. HEROLD (42) kann keine Veränderungen des Serumkaliums in der normalen Schwangerschaft feststellen.

Der Kaliumraum verhält sich nach Aussagen von MAHRAN (65) uncharakteristisch in diesem Zeitraum.

Bei der Gruppe der Toxikosen widersprechen sich die Aussagen jedoch wieder. Während PARVIAINEN (75) von einem weiteren Abfall des Serumkaliums spricht, stellen NEWMAN (70) und RIVIÈRE (85) im Gegenteil einen Anstieg bei den Toxikosen fest. Es ist festzustellen, daß in der Gruppe der Toxikosen die Kaliumwerte bei allen Autoren unter dem Normalkollektiv der Nichtschwangeren liegen.

Veränderungen im Wochenbett

Die im Verlauf der Schwangerschaft auftretenden Veränderungen des Wasserhaushaltes sind im Wochenbett rückläufig. Die Funktion der Placenta, die durch ihre Hormonproduktion den veränderten Wasserstoffwechsel in der Schwangerschaft aufrecht erhält, fällt plötzlich aus. Die übrigen gegenregulatorischen Hormonsysteme des Körpers passen sich erst nach einer Latenzphase den neuen Gegebenheiten an.

Nach einer kurzen anurischen Phase von 1 - 2 Tagen, die mit einer Erhöhung des Plasmavolumens verbunden ist, tritt eine starke Diurese ein (1, 46, 67, 85). Innerhalb dieser Zeit erreicht der Hämatokrit den niedrigsten Wert im Verlauf der gesamten Schwangerschaft (70).

Das in der normalen Schwangerschaft um etwa 12 - 1400 ml vermehrte intravasale Blutvolumen verringert sich innerhalb von wenigen Tagen wieder auf Werte, wie sie bei Nichtschwangeren gemessen werden.

Man findet im Wochenbett eine erhöhte Natriumausscheidung im Urin (46). Das gesamte austauschbare Wasser vermindert sich post partum (19).

Während der Geburt verliert die Schwangere etwa 500 ml Blut durch das Ausstoßen der Placenta und durch Nachblutungen der Wundfläche. Wie ALBERS (1) bei seinen Untersuchungen feststellen konnte, gehen bei dem Blutverlust unter der Geburt weniger korpuskuläre Elemente verloren, als dies bei einem gleichen Blutverlust außerhalb der Schwangerschaft der Fall wäre.

Die intravasale Volumenzunahme in der Schwangerschaft um etwa 12- bis 1400 ml im Verlauf von 9 Monaten wird vorwiegend durch die Vermehrung der plasmatischen Bestandteile verursacht. Die zellu-

lären Elemente nehmen nur in geringerem Maße an der Vermehrung des Blutvolumens teil.

Im Falle einer Blutung unter der Geburt werden weniger korpuskuläre Elemente verloren, als dies beim Verlust einer gleichen Blutmenge außerhalb der Schwangerschaft der Fall ist. Der Sauerstofftransport durch die Erythrozyten ist bei einem Blutverlust gegen Ende der Schwangerschaft also weniger gefährdet.

Bei Toxikosen kommt es im Gegensatz zur normalen Schwangerschaft zu einer intravasalen Bluteindickung durch Plasmaaustritt aus den Kapillären. Es gehen somit mehr Erythrozyten für den O_2 Transport verloren, als dies bei Normalschwangeren der Fall ist.

Es ist anzunehmen, daß nach einer normal verlaufenen Geburt die Kreislauf- und Stoffwechselbedingungen wesentlich günstiger für die Frau sind, als gegen Ende der Schwangerschaft, da der Sauerstoff- und Nährstoffbedarf der Frucht nicht mehr gedeckt werden muß. Es steht eine erhöhte Sauerstofftransportkapazität bei vermindertem O_2 Verbrauch bereit. Außerdem muß der Bedarf des Feten an Eiweiß, Fetten und Kohlehydraten vom mütterlichen Organismus nicht mehr bereit gestellt werden.

Die so verbesserte Stoffwechsellage der Mutter schlägt sich möglicherweise auch in der Stoffwechselleistung des Erythrocyten nieder.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bedeutung der intracellulären Elektrolytbestimmung

Die Untersuchungen des intravasalen und intersti-
tiellen Raumes zusammen erfassen nur etwa 40 %
des Gesamtkörperwassers. Die 60 % des Intracellu-
lär-raumes sind aber der bedeutendste Teil der
drei Flüssigkeitsräume, da sich in der Zelle selbst
erst die Veränderungen des sie umgebenden Milieus
bemerkbar machen.

Genaueres über das Verhalten gerade dieses intra-
cellulären Raumes zu erfahren erscheint deshalb
besonders wichtig. Die Veränderungen der Membran-
eigenschaften von Erythrocyten während der Schwan-
gerschaft konnte RÖTTGER (87) nachweisen.

Er stellte fest, daß die Durchlässigkeit der Ery-
throcyten für Chlorionen und für Glucose in der
normalen Schwangerschaft signifikant größer ist
als bei Nichtschwangeren. Es wurde nicht ausge-
schlossen, daß auf Grund dieser Beobachtungen bei
den Toxikosen eine Natrium- und Wasserretention in
der Zelle erfolgen könnte, ähnlich wie dies bei
cardialen Ödemen der Fall ist.

Diese Theorie der sog. Transmineralisation, d.h.
Anstieg des Zellnatriums und des Wassers bei gleich-
zeitigem Verlust von Kalium aus der Zelle wurde vor
etwa 20 Jahren lebhaft diskutiert. Es wurde in ihr
eine zelluläre Reaktion gesehen, eine Schädigung
des Zellstoffwechsels auf Grund eines noch unbe-
kannten Agens, das bei der Schwangerschaftstoxiko-
se im Organismus der Frau oder in der Placenta ent-
stehen könnte. Auf der Suche nach möglichen schädi-
genden Stoffen bei der Schwangerschaftstoxikose wur-
de gerade der Placenta in neuerer Zeit stärkere
Aufmerksamkeit geschenkt.

Methodenwahl

Zur intracellulären Elektrolytbestimmung müssen intakte Zellen herangezogen werden. Der Stoffwechsel soll bis zum Vorgang der Elektrolytbestimmung möglichst wenig alteriert werden, da Stoffwechselstörungen die Elektrolytkonzentration der Zelle stets im Sinne einer Transmineralisation beeinflussen, einen Effekt, den man gerade bei der vorliegenden Fragestellung zu vermeiden sucht. Eine weitere wichtige Bedingung für Routine und fortlaufende Untersuchungen ist die Forderung, daß sich der Eingriff zur Zellgewinnung für den Patienten in zumutbaren Grenzen hält.

Die oben genannten Forderungen werden von den folgenden Methoden mehr oder weniger gut erfüllt.

1. Elektrolytuntersuchungen an Muskelzellen

Zur Gewinnung von Muskelzellen ist ein operativer Eingriff in Form einer Biopsie notwendig. Als Ausgangsmaterial bei Schwangeren dient hier die Rektus- bzw. die Uterusmuskulatur (27). Die Gelegenheit zu diesem Eingriff ist z.B. bei einer Sectio Cäsarea gegeben. Als Routineuntersuchung, besonders außerhalb der Schwangerschaft, ist sie jedoch wenig geeignet.

Zur Bestimmung der intracellulären Elektrolyte im Muskel stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in der Methode zur Trennung von intracellulärem und extracellulärem Milieu. Zwei Methoden seien hier kurz erwähnt:

- a) CORT (13) beschreibt folgende Methode: Das Muskelpräparat wird bei etwa 90 - 100 °C getrocknet. Man entfernt mit Petroleum Neutral-

fette und Lipide. Danach werden die Elektrolyte durch 0,1 N H_2SO_4 extrahiert und durch Titration bestimmt.

- b) Methode nach KÜHNES: zit. nach FRIEDBERG (27)
Hier werden die extracellulären Kationen von den intracellulären Kationen durch eine Chloridbestimmung unterschieden. Da der extracelluläre Chloridgehalt fast um eine Zehnerpotenz höher liegt als der intracelluläre, ist es mit Hilfe einer Bestimmung dieses Ions möglich, die ungefähre Menge extracellulärer Elektrolytbeimengung abzuschätzen.

Die Methoden zur Muskelelektrolytbestimmung erfordern jedoch einen relativ großen technischen und zeitlichen Aufwand. Der Plasmafehler, d.h. die Menge an Flüssigkeit, die in den Gewebeproben nicht intracellulärer Herkunft ist, kann nicht exakt bestimmt werden und bleibt somit ein Unsicherheitsfaktor.

2. Elektrolytuntersuchungen am Erythrocyten

Der Erythrocyt als Zellmodell

Es gibt keinen Zweifel über die Notwendigkeit zellulärer Untersuchungsmethoden zur Erfassung der Elektrolytveränderungen im menschlichen Organismus. Serumelektrolytbestimmungen sind von sehr begrenztem Wert, da sie nur einen geringen Teil der Gesamtelektrolyte ausmachen, und damit keine Aussage über die zellulären Elektrolytkonzentrationen gemacht werden kann.

Die Muskelexcision zur Bestimmung der intracellulären Elektrolyte ist ein weitgehend unzumutbarer operativer Eingriff. Der Erythrozyt dagegen bietet

sich als leichtzugängliche Zelle geradezu an.

Ebenso wie bei anderen Zellen basiert die Erhaltung der Ionenverteilung sowohl auf passiven als auch auf aktiven und damit stoffwechselabhängigen, energieverbrauchenden Prozessen.

Das Wasser ist wie bei anderen Zellen durch die Zellmembran annähernd frei diffusibel.

Der Energiebedarf des Erythrocyten wird im Wesentlichen aus der Glycolyse und dem Pentosephosphat-cyclus gedeckt (24, 30, 69, 76, 106). Die mit diesem Stoffwechsel in engem Zusammenhang stehende Kaliumakkumulation und das normale Verhältnis zwischen intracellulärem Kalium und Natrium geht verloren, wenn Fermentgifte und andere, die Stoffwechselfunktion beeinflussende Faktoren wie Hitze, Kälte, Änderungen des pH, usw. auf die Zellen einwirken (74). Es kommt dann zu einer Verteilungsstörung der Ionen mit einer mehr physikalisch-chemischen Gesetzen folgenden Ionenbewegung in Richtung des Konzentrationsgefälles (15, 38, 66, 83). Es resultieren Kaliumverlust und Natriumanreicherung in den Zellen (17, 40, 81).

Der Erythrocyt verhält sich in mancher Hinsicht anders als andere Körperzellen, als z. B. die Muskelzelle. Da ist zuerst seine Kernlosigkeit zu erwähnen, ebenfalls seine Beteiligung am Sauerstoff- und Kohlendioxyd-Transport und die damit verbundene ständig wechselnde Chlorid-Bikarbonat-Verschiebung.

Der Stoffwechsel des Erythrocyten ist etwa 60 mal langsamer als der von Muskelzellen (12, 80). Die Chlorid-Konzentration ist im Gegensatz zu anderen Körperzellen hoch (16). Sie beträgt mehr als 50 % des Plasmachlorids.

Für Anionen ist die Erythrocytenmembran etwa 100 000 mal durchlässiger als für Kationen. Da die Anionen mit dem Konzentrationsgefälle permeieren

nimmt man für sie eine passive Diffusion durch die Membranporen an (40). Dies ist bei anderen Körperzellen nicht der Fall.

Die wichtigsten Unterschiede zwischen Erythrocyt und Muskelzelle. (Zusammengestellt nach GESSLER 31).

	Muskelzellen	Erythrocyten
Anionen	überwiegend nicht diff.	üb. diff
K. Konzent.	etwa 170 mVal/l	etwa 80 mVal/l
Na. "	etwa 6 mVal/l	etwa 15 mVal/l
Kal.Austausch	1,5 % des Zell K pro min.	0,028 % des Zell K.p.min.

Das gleiche Verhalten der Erythrocyten und anderer Körperzellen in Bezug auf Fermentgifte und andere, die Stoffwechselfunktion störende Faktoren wie Hitze, Kälte, Änderungen des pH, sowie ähnliches Verhalten der Membranen auf Einflüsse verschiedener Hormone (z.B. Progesteron) berechtigt zu der Feststellung, daß der Erythrocyt, zumindest was den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel anbelangt, mit anderen Körperzellen verglichen werden kann. Man hat somit ein leicht zugängliches Zellmodell zur Verfügung, das die Beobachtungen auf diesem Gebiet sehr erleichtert, ja teilweise erst ermöglicht. Fortlaufende Untersuchungen werden durch diese Methode erst praktikabel (9, 10, 11, 33, 60, 84).

Prinzip der Elektrolytbestimmung im Erythrocyten

Zur Bestimmung der intracellulären Elektrolyte im Erythrocyten sind verschiedene Methoden ausgearbeitet worden, die sich im Prinzip jedoch nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Der Arbeitsgang besteht aus Zentrifugieren, Hämolyisieren, eventuell Enteiweißen, bei sehr hohen Verdünnungen des Sedimentes kann auf eine Enteiweißung verzichtet werden (40). Danach wird das Hämolysat entweder zur spektroskopischen oder komplexometrischen Bestimmung der Elektrolyte weiter aufbereitet.

Unterschiede ergeben sich in der verwendeten Zentrifugenart und in der Aufarbeitung des erhaltenen Sedimentes.

1. Verwendung einer Zentrifugenart mit einer Höchstdrehzahl von 3 - 5000 U/min.

Bei dieser Zentrifugenart ist keine besondere Kühlung für den Motor nötig. Da bei normaler Zimmertemperatur zentrifugiert werden kann, wird der Stoffwechsel des Erythrocyten nicht beeinflusst (40). Als Nachteil wirkt sich aus, daß bei dieser Zentrifugenart keine sehr hohen Beschleunigungskräfte erreicht werden. Dadurch wird der Plasmafehler erhöht. Man versucht dies mit einer längeren Zentrifugierdauer auszugleichen. Diese liegt im Allgemeinen bei 30 Min. HERBINGER (40) zentrifugiert jedoch bei 5000 U/min. nur 10 Minuten lang. Dies reicht anscheinend noch aus, um genügend genaue Ergebnisse zu erzielen.

2. Ultrazentrifuge, Höchstdrehzahl bis 20 000 U/min.

Bei dieser Zentrifugenart ist normalerweise eine Kühlung des Motors und der Lager nötig. Zu diesem Zweck wird sie meistens in einem Kühlraum installiert. Bei dem Ultrazentrifugenmodell der Fa. Christ, Mod. Zeta 20 kühlt ein separates

System den Motor und die Lager, wobei die Temperatur des Rotors unabhängig variiert werden kann. Diese Geräte sind jedoch außerordentlich teuer und nur in Speziallabors vorhanden.

Die Ultrazentrifuge hat den Vorteil, daß man sehr hohe Beschleunigungskräfte erzeugen kann und somit den Arbeitsvorgang bei ausreichender Homogenität des Sedimentes verkürzen kann. Die kritische Grenze der Beschleunigungskraft liegt etwa bei 9 000 g, bei diesem Wert tritt vereinzelt Hämolyse auf.

Der Nachteil dieser Zentrifugenart liegt bei den niedrigen Temperaturen, bei denen im Allgemeinen gearbeitet werden muß (etwa + 4°C). Für kurze Zeit werden also die Stoffwechselfunktionen verlangsamt, was zu einer Veränderung der Elektrolytkonzentration führen kann (40). HERBINGER fand bei seinen Untersuchungen mit Erythrocyten daß bei einer Temperatur von + 4°C innerhalb einer Stunde etwa 3 mVal/l Natrium in die Zelle einströmen, während der Verlust am Kalium nur ganz geringfügig ist.

Bei dem Modell Zeta 40 der Firma Christ treten diese Probleme nicht auf, da die Temperatur des Rotors auf Zimmertemperatur eingestellt werden kann.

Der Plasmafehler

Bei der Bestimmung der intracellulären Elektrolyte, sowohl in der Muskelzelle als auch im Erythrocyt, bereitete es von jeher Schwierigkeiten die extracelluläre Flüssigkeit, die die Zellen umspült, von der intracellulären Flüssigkeit abzutrennen oder genau zu bestimmen. Beim Erythrocytensediment ist im Gegensatz zu Muskelpräparaten dieser Plasmafehler geringer, aber erschwert trotzdem als Faktor nicht genau erfaßbarer Größe alle Untersuchungen, die sich des Erythrocytensedimentes als Ausgangsmaterial bedienen. Es wurde daher oftmals versucht, sein Ausmaß schätzungsweise festzulegen, oder mit radioaktiven Substanzen genau zu erfassen.

Die Untersuchungsergebnisse sind jedoch nicht ganz einheitlich. Eine diesbezügliche Zusammenfassung findet man bei JACKSON und NUTT (49).

Seit jeher war man daher bestrebt, diesem Plasmafehler durch die Wahl des Zentrifugenröhrchens und optimaler Zentrifugalkraft möglichst klein zu halten. Man kann heute sagen, daß mit Abnahme der Lumenweite der Zentrifugenröhrchen und Zunahme der Zentrifugalkraft dieser Analysenfehler so weit verringert werden kann, daß sein Minimum bei etwa 2 - 5 % zu liegen kommt. Bei der nachgewiesenen Abhängigkeit von der Zentrifugalkraft wird die interstitielle Plasmamenge auch innerhalb des Erythrocytensedimentes noch Unterschiede aufweisen und an Orten höherer Zentrifugalkraft, wie am Boden des Zentrifugenröhrchens, geringer sein als im Bereich höher gelegener Schichten. Außerdem ist ein Abfall des Erythrocytenkaliums bei zunehmender Zentrifugendauer zu beobachten (40).

Komplexometrische Bestimmung des Erythrocytenkaliums

HERBINGER (40) entwickelte diese Methode. Nach dem Zentrifugieren und der beendeten Hämolyse mit Trichloressigsäure wird das Kalium mit $\text{Na}_3(\text{Co} \cdot \text{NO}_2)_6$ Lösung gefällt und auf indirektem Wege über Kobalt komplexorisch bestimmt. Ein Flammenfotometer ist bei dieser Methode nicht notwendig. Die Abweichungen gegenüber der flammenfotometrischen Bestimmung liegen bis $\pm 3,5$ %. Die Arbeitsvorschrift ist bei HERBINGER (40) aufgeführt. Die Methode der komplexometrischen Bestimmung ist der flammenfotometrischen weitgehend gleichwertig, wenn die Technik des Zentrifugierens gleich ist.

Direktbestimmung der Elektrolyte im Erythrocyten =

mit Hilfe der Formel:

$$\text{Konz. K(Na) Erythrocyt} = \frac{100 \cdot [\text{K(Na) Vollblut} - \text{K(Na) Plasma}]}{\text{Hämatokrit}}$$

kann der Elektrolytgehalt des Erythrocyten, bezogen auf eine Volumeneinheit, berechnet werden.

Diese Methode ist jedoch im Vergleich zu den vorher beschriebenen relativ ungenau, obwohl NICOLS (71) damit brauchbare Ergebnisse erhielt.

Patientengut

Den Patienten wurde jeweils vormittags zwischen 8 und 10 Uhr liegend 20 ml Venenblut entnommen, das in ein mit Ca-Heparin vorbehandeltes Zentrifugenröhrchen eingebracht wurde. Es wurde das Blut von Nichtschwangeren, gesunden und ödematösen Schwangeren untersucht. Die untere und obere Altersgrenze unseres Patientengutes liegt bei 18, bzw. 38 Jahren. Die Frage, ob altersbedingte Veränderungen der intraerythrocytären Elektrolyte innerhalb dieser Altersstreuung auftreten, konnte von HERBINGER (40) verneint werden.

1. Gruppe der Nichtschwangeren

Diese Gruppe setzte sich zusammen aus Frauen der oben genannten Altersgruppe. Die letzte Menstruation durfte nicht länger als 14 Tage zurückliegen, um etwaige Überlagerungen mit prä- und postmenstruellen Veränderungen auszuschließen. RÖTTGER (86) fand bei seinen Untersuchungen des Prämenstruellen Syndroms einen Gewebswasseranstieg von 800-1500 ml.

Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, daß sich auch intracelluläre Veränderungen während des Cyc-
lus der Frau abspielen könnten.

Gynäkologische und internistische Erkrankungen wurden anamnestisch ausgeschlossen. Der Blutdruck durfte den Grenzwert von 140/90 nicht überschreiten. Eine Eiweißausscheidung im Urin wurde ausgeschlossen.

2. Normalschwangere

Auch in dieser Gruppe lag der Blutdruckgrenzwert bei 140/90. Die Prüfung des Urins auf Eiweiß mußte ebenfalls negativ sein. Die Gewichtszunahme durfte 300 g pro Woche nicht überschreiten. Patientinnen mit sicht- oder tastbaren Knöchel- oder Unterschenkelödemen wurden von dieser Gruppe ausgeschlossen.

3. Ödematöse Schwangere

Es handelt sich hier um Schwangere des III. Trimesters mit leichten bis mittelschweren prä-eklampsischen Erscheinungen. Schwangere dieser Gruppe mußten folgende Kriterien erfüllen: Gewichtszunahme von über 450 gr pro Woche, tastbare Ödeme mindestens an Knöcheln oder Schienbeinen mit bleibender Dellenbildung. Diese Gruppe enthält Schwangere sowohl mit als auch ohne Eiweißausscheidung im Urin. Nierenleiden vor der Schwangerschaft wurden anamnestisch ausgeschlossen. Patientinnen, die einen Blutdruck von mehr als 150/100 mmHg aufwiesen, wurden nicht in diese Gruppe aufgenommen um Überlagerungen von Symptomen, wie sie bei der essentiellen Hypertonie auftreten, auszuschließen.

LOSSE (61) fand bei Patientinnen mit essentieller Hypertonie einen starken Wasser- und Natriumanstieg im Erythrocyten. JUNG (52) konnte jedoch keinen Natrium- bzw. Wasseranstieg bei Schwangeren mit Hypertonie feststellen.

4. Wöchnerinnen

Es wurden nur Wöchnerinnen untersucht, die einen normalen Schwangerschaftsverlauf hatten. Ödeme, Hypertonie oder eine Proteinurie in der vergangenen Schwangerschaft wurden ausgeschlossen. Die Geburt mußte ohne Komplikationen und größere Blutverluste verlaufen sein.

Die Blutproben wurden am 5. Tag post partum entnommen. An Medikamenten durften nur die an diesem Haus gebräuchlichen Präparate zur Uterustonisierung und Sedierung verwendet worden sein, von denen Einflüsse auf die intraerythrocytären Elektrolytkonzentrationen bisher nicht bekannt sind.

Gewinnung und Aufarbeitung des Blutes

Den nach den angeführten Kriterien ausgewählten Patientinnen wird aus der leicht gestauten Cubitalvene mit einer Einmalspritze eine Blutmenge von 15 ml entnommen. Diese Menge wird langsam in ein Plastikzentrifugenröhrchen einlaufen lassen, um eine Hämolyse zu vermeiden. Das Röhrchen hat ein Fassungsvermögen von 20 ml und einen Durchmesser von 10 mm. Die Wände des Zentrifugenröhrchens wurden vorher mit Calcium-Heparin, einem absolut Natrium freien Heparin benetzt. *

* Die Fa. Hoffmann-La-Roche stellte uns freundlicherweise dieses natriumfreie Heparin zur Verfügung.

Spätestens eine Stunde nach der Blutentnahme wird die Probe mit 9400 U/min. (7000 g) bei 4°C zwanzig Minuten lang zentrifugiert. Das Verstreichen einer gewissen Zeitspanne zwischen Abnahme des Blutes und dem Zentrifugieren der Probe war aus organisatorischen Gründen oft nicht zu umgehen. Der Fehler, der durch einen gewissen Konzentrationsausgleich der Elektrolyte zwischen Erythrocyt und Serum entstehen könnte, kann jedoch vernachlässigt werden. HERBINGER (40) fand bei seinen grundlegenden Untersuchungen über das Verhalten der Erythrocyten keine meßbaren Veränderungen der intraerythrocytären Elektrolyte innerhalb der ersten zwei Stunden Aufbewahrung bei Zimmertemperatur.

Nach Abheben des Plasmas und Verwerfen der Grenzschicht wird vom Boden des Zentrifugenröhrchens 1 ml Sediment mit geeichter Pipette entnommen, in einem 20 ml Meßkolben eingebracht und mit aqua bidestillata aufgefüllt. Nach beendeter Hämolyse filtriert man durch ein aschfreies Filter (Nr. 589) und stellt eine Verdünnung von 1:200 für die Natrium- und Kaliumbestimmung her.

Zur Elektrolytanalyse wurde das Flammenphotometer der Fa. Eppendorf, Modell V 730 verwendet. Als Brenngas zur Natrium- und Kaliumbestimmung wurde Propan benutzt. Die Proben wurden mit der Standardlösung der Firma Eppendorf verglichen, die auf die zu erwartende Natrium-, bzw. Kaliumkonzentration eingestellt war.

Zur Bestimmung des Wassergehaltes des Erythrocyten wird ein weiterer ml des Sedimentes entnommen, in ein 10 ml fassendes Wägegläschen gegeben und bei 150°C 24 Stunden getrocknet. Eine Gewichtskonstanz stellt sich nach etwa 12 Stunden ein. Der Transport des frischen Zentrifugates zur Waage erfolgte in einer feuchten Kammer, das getrocknete

Zentrifugat wurde vor dem Wiegen in einem Exsiccator auf Zimmertemperatur abgekühlt.

Bei der beschriebenen Methode müssen folgende Fehlermöglichkeiten ausgeschlossen werden:

- a) Bei der Blutentnahme mit Hilfe einer Einmalspritze muß sehr langsam und mit wenig Sog gearbeitet werden, da sonst durch den geringen Querschnitt der Nadel bedingt, Hämolyse auftreten kann. Die bei stärkerem Sog auftretenden Kräfte sind so beträchtlich, daß sie die Erythrocytenmembran zerstören. Auf diese Weise tritt eine mechanische Hämolyse ein. Bei großkalibrigen Venen ist es am besten, das Blut aus der Nadel direkt in das Zentrifugenröhrchen abtropfen zu lassen.
- b) Bei der Entnahme des Sedimentes nach dem Zentrifugieren muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß beim Absaugen des Überstandes mit der Pipette eine erneute Durchmischung des Sedimentes mit Serumbestandteilen vermieden wird. Zu diesem Zweck wird das überstehende Serum und die darauf folgende Grenzschicht von etwa 3 - 4 mm Dicke mit einer großkalibrigen Pipette in einem Arbeitsgang abgesaugt. Erst nachdem die Grenzschicht des Erythrocytensedimentes entfernt ist, wird mit einer geeichten 1 ml-Pipette tief in das Sediment eingegangen und in der untersten Schicht die zu untersuchende Probe entnommen.
- c) Zur vollständigen Hämolyse mit destilliertem Wasser ist ein Zeitraum von mindestens 10 Minuten notwendig (40). Zu frühe Weiterverarbeitung des Materials verfälscht die Ergebnisse. Es wurde deshalb grundsätzlich erst nach 20 Minuten die Elektrolytbestimmung vor-

genommen.

Bei der Bestimmung des Wassergehaltes des Erythrocyten ist mit foldenden Fehlermöglichkeiten zu rechnen:

- a) Bei Zimmertemperatur verliert das feuchte Erythrocytenzentrifugat innerhalb der ersten 3 Minuten etwa 2 - 3 % seines Gewichtes. (Eigene Beobachtung) Der Transport des Zentrifugates zur Waage ist also unbedingt in einer feuchten Kammer vorzunehmen, besonders dann, wenn man mehrere Proben gleichzeitig zu bearbeiten hat.
- b) Das getrocknete Zentrifugat darf nicht in erhitztem Zustand gewogen werden, da durch den Auftrieb, den das erhitzte Material verursacht, falsche Meßwerte entstehen. Das erhitzte Zentrifugat muß in einem Exsiccator unter Vermeidung einer erneuten Feuchtigkeitssausnahme vor dem Wiegen auf Zimmertemperatur abgekühlt werden.

Fehlerbreite der Methode

Bevor man aus den Ergebnissen einer verwendeten Methode irgendwelche Schlüsse zieht, muß man wissen, welche Möglichkeiten und Grenzen in dieser Methode enthalten sind.

Zur Bestimmung eines methodischen Fehlers der hier geschilderten Methode wurden zehn Einzeluntersuchungen einer identischen Blutprobe vorgenommen.

Für die Natriumbestimmung ergab sich ein maximaler Fehler von $\pm 3,5 \%$, für die Kaliumbestimmung $\pm 3,0 \%$ und für die Bestimmung des intracellulären Wassers $\pm 0,5 \%$.

Die ermittelten Werte der Elektrolytbestimmung im Erythrocyten beziehen sich einheitlich auf mVal/l Erythrocyten zentrifugat. Die Prozentzahlen für den Wassergehalt des Erythrocyten beziehen sich ebenfalls auf das Erythrocytenzentrifugat.

Statistische Auswertung der Ergebnisse :

Innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen wird der Mittelwert der Einzelbeobachtungen berechnet und der mittlere Fehler des Mittelwertes, sowie die Standardabweichung in der Grundgesamtheit mit Hilfe der Formeln :

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} ; \quad \hat{\sigma}_{\bar{x}} = \frac{\hat{\sigma}}{\sqrt{n}}$$

geschätzt.

x_i = i-te Beobachtungswert; $\bar{x}$ = Stichprobenmittel;
n = Stichprobenumfang.

Die Auswertung der Mittelwerte der Einzelbeobachtungen ergab eine unterschiedliche Streuung in abhängigkeit zur Dauer der Schwangerschaft. Da bei solchen Untersuchungen nicht ohne weiteres eine Normalverteilung vorausgesetzt werden kann, wurden die Unterschiede mit Hilfe des verteilungsfreien Rangfolgetestes nach WILCOXON paarweise zwischen den einzelnen Patientenkollektiven geprüft.

Es wurden jeweils zwei Stichproben verglichen. Getestet wurde die Hypothese der Gleichheit der zugrundeliegenden Verteilung gegen die Alternativhypothese eines Unterschiedes zum Niveau $\alpha = 0,01$ bzw $0,05$. Die Alternativhypothese ist statistisch gesichert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit

falls $\left| R_1 - \frac{n_1(n_1+n_2+1)}{2} \right| > C_\alpha$ ist, wobei $C_\alpha = N_\alpha \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}$ mit $N_{0,01} = 2,58$, bzw. $N_{0,05} = 1,96$.

n_i = Umfang der i-ten Stichprobe, R_i = Rangzahlsumme der i-ten Stichprobe bzgl. der vereinigten Stichprobe. ($i=1,2$). Zukünftig: $T = \frac{n_1(n_1+n_2+1)}{2}$

Nach: J. Pfanzagl, Allgemeine Methodenlehre der Statistik II. Berlin 1962, Sammlung Gröschel
Bd. 747/747a S. 140-144.

E r g e b n i s s e

1. Veränderungen des intracellulären Natriumgehaltes :

Im ersten Trimester der Gravidität liegt das Zellnatrium im Mittel mit 13,1 mVal/l um 0,7 mVal/l tiefer, als bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Es steigt bis zum III. Trimester almählich auf 14,0 mVal/l an und überschreitet somit den Wert von 13,8 mVal/l bei den Nichtschwangeren. In der Gruppe der Wöchnerinnen liegt der intracelluläre Natriummittelwert im Vergleich zu den Mittelwerten im Verlauf der normalen Schwangerschaft am höchsten (14,2 mVal/l). Der Mittelwert für ödematöse Schwangere liegt ebenfalls bei 14,2 mVal/l.

Die Standardabweichung der Natriumbestimmung beträgt minimal $\pm 1,1$ mVal/l im III. Trimester und maximal $\pm 1,5$ mVal/l im Wochenbett. Der mittlere Fehler des Mittelwertes bewegt sich zwischen 0,3 und 0,4 mVal/l für das intracelluläre Natrium.

Der geringfügige Unterschied des Natriummittelwertes zwischen der Gruppe der ödematösen Schwangeren und den Normalschwangeren des III. Trimesters ist zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar. ($|T|=17 < C_{0,05}=93,5$).

Auch gegenüber der nichtschwangeren Kontrollgruppe ist kein signifikanter Unterschied zum 5% Niveau vorhanden. ($|T|=48,5 < C_{0,05}=72,5$). Der Unterschied des relativ niedrigen Natriummittelwertes im I. Trimester gegenüber der Gruppe des III. Trimesters, den ödematösen Schwangeren und den Wöchnerinnen zeigt eine statistische Auffälligkeit zum 5% Niveau. ($I/III: |T|=91 > C_{0,05}=73,5$; $I/Öd: |T|=66 > C_{0,05}=56$; $I/W: |T|=62 > C_{0,05}=56$).

Veränderungen des intracellulären Kaliumgehaltes :

Bei den Werten für das Zellkalium erkennt man einen geringfügigen Abfall im Verlauf der normalen Schwangerschaft. Der Kaliummittelwert liegt im I. Trimester mit 86,5 mVal/l um 1 mVal/l tiefer als bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe. im II. Trimester fällt der Mittel-

Veränderung des intracellulären Natriums im Verlauf
der normalen Schwangerschaft und bei ödematösen Schwangeren.

Tabelle 1.

	N	I	II	III	W.	Öd.
n	20	14	17	28	20	20
$\bar{x}$ (mVal/l)	13,8	13,1	13,4	14,0	14,2	14,2
$\hat{\sigma}$ (mVal/l)	1,3	1,3	1,3	1,1	1,2	1,5
$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$ (mVal/l)	0,3	0,4	0,4	0,2	0,4	0,3

$\bar{x}$ = Stichprobenmittel

n = Stichprobenumfang

$\hat{\sigma}$ = Schätzung der Standardabweichung in der Grundgesamtheit

$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$ = Geschätzter mittlerer Fehler des Stichprobenmittels

I, II, III = Trimester

W = Wochenbett

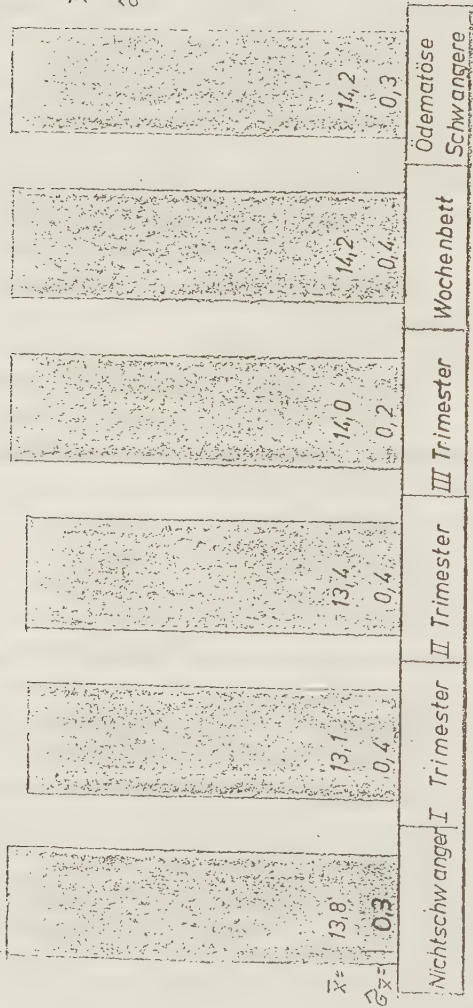
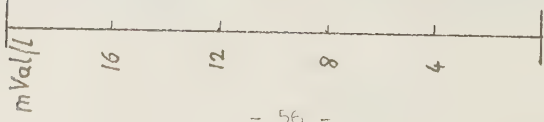
Öd. = Ödematöse Schwangere

N. = Nichtschwangere Kontrollgruppe

Auf der folgenden Seite sind die Veränderungen der intracellulären Natriumwerte graphisch dargestellt.

Es fällt ein leichter Abfall der Natriumwerte im I. Trimester auf. Im III. Trimester erreichen die Mittelwerte wieder den Stand der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Bei ödematösen Schwangeren ist zwar ein Anstieg des Natriummittelwertes von 0,2 mVal/l festzustellen, bei $\hat{\sigma}_{\bar{x}}=0,4$ mVal/l für diese Gruppe, liegt der Unterschied jedoch unterhalb der Messgenauigkeit der verwendeten Methode. Die Mittelwerte für das III. Trimester, ödematöse Schwangere und Wöchnerinnen sind nahezu konstant. Die größte geschätzte Standardabweichung mit einem $\hat{\sigma}$ von + 1,5 mVal/l ist bei ödematösen Schwangeren zu beobachten.

NATRIUM



$\bar{X}$ = Stichprobenmittel (m)
 $S_{\bar{X}}$ = geschätzter mittlerer Fehler des Stichprobenmittels

Abb. 4 Veränderungen des intrazellulären Natriumgehaltes des Erythrozyten im Verlaufe der normalen Schwangerschaft und bei ödematösen Schwangeren.
 (Erläuterung s. Text)

wert auf 85,5 mVal/l. Im III. Trimester ist kein weiterer Abfall des Zellkaliums zu beobachten. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß die Steuerung der Kaliumwerte mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft zunimmt. Die größte Standardabweichung von $\hat{\sigma} = \pm 11,4$ mVal/l ist im III. Trimester zu verzeichnen. Bei ödematösen Schwangeren erreicht der intracelluläre Kaliumgehalt seinen niedrigsten Mittelwert. Er liegt mit 78,8 mVal/l um fast 10 mVal/l tiefer als bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Gegenüber der Gruppe der Normalschwangeren des III. Trimesters liegt der Kaliummittelwert der ödematösen Schwangeren um fast 7 mVal/l tiefer.

Der Unterschied des Zellkaliums der ödematösen Schwangeren gegenüber den Normalschwangeren des III. Trimesters kann statistisch zu 5% Niveau nicht gesichert werden, da die sehr weite Streuung der Kaliumwerte im III. Trimester keine genauere Aussage über die Veränderungen des Zellkaliums in dieser Gruppe zuläßt. ($|T| = 58 < C_{0,05} = 93,5$). Der Unterschied des Kaliummittelwertes der ödematösen Schwangeren gegenüber der nichtschwangeren Kontrollgruppe ist signifikant zum 1% Niveau ($|T| = 113 > C_{0,01} = 95,5$).

Der Unterschied des Kaliummittelwertes der ödematösen Schwangeren gegenüber der Gruppe der Wöchnerinnen ist ebenfalls signifikant zum 1% Niveau ($|T| = 116 > C_{0,01} = 95,5$).

Der Unterschied des Mittelwertes für das Zellkalium im Wochenbett ist sowohl gegenüber den Mittelwerten der nichtschwangeren Kontrollgruppe als auch gegenüber dem Mittelwert des III. Trimesters der Normalschwangeren signifikant zum 1% Niveau ($W/N: |T| = 153 > C_{0,01} = 95,5$; $W/III: |T| = 197,5 > C_{0,01} = 123$).

Die Tabelle 2 faßt die ermittelten Werte für das Zellkalium im Verlauf der Schwangerschaft zusammen. Auf Seite 59 sind die Veränderungen graphisch dargestellt.

Veränderungen des intracellulären Kaliums im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei ödematösen Schwangeren.

Tabelle 2

	N	I	II	III	W	Öd.
n	20	14	17	20	20	20
$\bar{x}$ (mVal/l)	87,5	86,5	85,5	85,5	95,4	78,8
$\hat{\sigma}$ (mVal/l)	5,2	6,2	6,9	11,4	5,1	9,1
$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$ (mVal/l)	1,2	1,7	1,7	2,2	1,2	2,1

$\bar{x}$ = Stichprobenmittel

n = Stichprobenumfang

$\hat{\sigma}$ = Schätzung der Standardabweichung in der Grundgesamtheit

$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$ = Geschätzter mittlerer Fehler des Stichprobenmittels

I,II,III = Trimester

W = Wochenbett

Öd = Ödematöse Schwangere

N = Nichtschwangere Kontrollgruppe

Auf der folgenden Seite sind die intracellulären Kaliumwerte graphisch dargestellt.

Die Mittelwerte für das Zellkalium fallen in den ersten zwei Trimestern um je 1 mVal/l ab. Im III. Trimester ist kein weiterer Abfall zu beobachten. Im Wochenbett liegt der Mittelwert um etwa 10 mVal/l höher als im III. Trimester.

Bei ödematösen Schwangeren liegt der Mittelwert um etwa 7 mVal/l niedriger als im III. Trimester.

Die größte geschätzte Standardabweichung der Einzelbeobachtungen findet man mit einem von $\pm 11,4$ mVal/l bei der Gruppe der Normalschwangeren im III. Trimester.

KALIUM

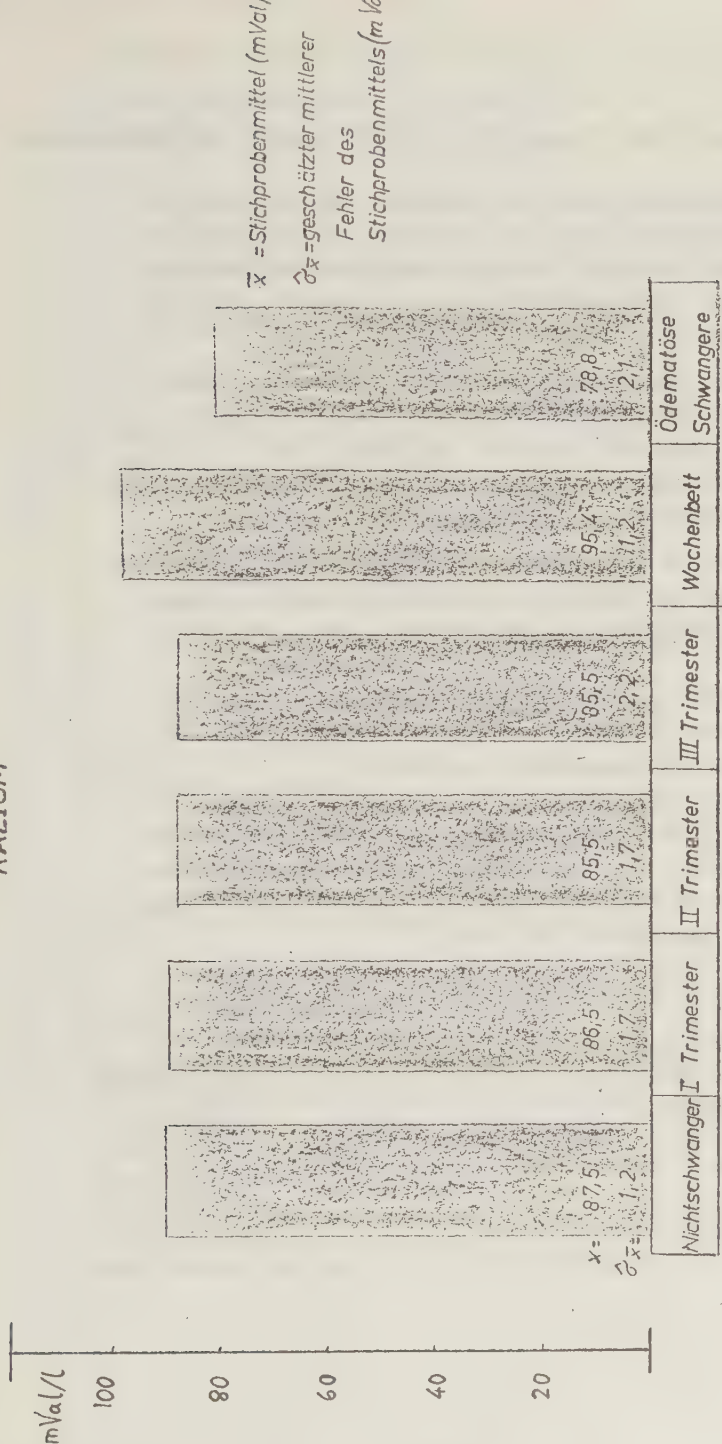


Abb. 5 Veränderungen des intrazellulären Kaliumgehaltes des Erythrozyten im Verlaufe der normalen Schwangerschaft und bei ödematösen Schwangeren.

(Erläuterung s. Text)

III. Die Veränderungen des intracellulären Wassergehaltes :

Der Wassergehalt des Erythrocyten ist während der Schwangerschaft nur geringfügigen Veränderungen unterworfen. Bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe liegt der Mittelwert für den Wassergehalt des Erythrocyten bei 67,2 % .

Im ersten und zweiten Trimester steigt der Mittelwert der Einzelbeobachtungen um je 0,1 % an. im dritten Trimester sinkt er auf 66,8 % ab.

Auch in der Gruppe der ödematösen Schwangeren liegt der Mittelwert des Wassergehaltes bei 66,8 % .

Die Streuung der Einzelbeobachtungen für den Wassergehalt des Erythrocyten ist im Vergleich zu den bei den Kaliumwerten errechneten, sehr gering.

Die Veränderungen des intracellulären Wassers im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei den ödematösen Schwangeren sind minimal.

Auf keinen Fall findet sich ein Hinweis für ein intracelluläres Ödem bei der Gruppe der ödematösen Schwangeren, wie dies die Theorie einer Transmineralisation fordern würde, und wie dies bei Ödemen anderer Genese der Fall ist.

Die Tabelle 3 faßt die ermittelten Werte für den Wassergehalt der Zelle im Verlauf der Schwangerschaft zusammen. Auf Seite 62 sind die Veränderungen graphisch dargestellt.

Veränderungen des intracellulären Wassers im Verlauf der
normalen Schwangerschaft und bei Ödematösen Schwangeren.

Tabelle 3.

	<i>N</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>W</i>	<i>Öd.</i>
<i>n</i>	20	14	17	28	20	20
$\bar{x}$ (%)	67,2	67,3	67,4	66,8	67,0	66,8
$\hat{\sigma}$ (%)	1,2	0,9	1,3	1,0	1,1	1,1
$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$ (%)	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3

$\bar{x}$ = Stichprobenmittel

n = Stichprobenumfang

$\hat{\sigma}$ = Schätzung der Standardabweichung in der Grundgesamtheit

$\hat{\sigma}_{\bar{x}}$ = Geschätzter mittlerer Fehler des Stichprobenmittels

I, II, III = Trimester

W = Wochenbett

Öd. = Ödematöse Schwangere

N = Nichtschwangere Kontrollgruppe

Auf der folgenden Seite sind die Werte für das Zellwasser graphisch dargestellt.

Der Mittelwert der intracellulären Wassergehaltes steigt bis zum II. Trimester geringfügig an. Im III. Trimester fällt der Mittelwert auf auf seinen tiefsten Wert innerhalb der Gruppe der Normalschwangeren. Bei ödematösen Schwangeren ist der Mittelwert gegenüber dem III. Trimester der Normalschwangeren konstant.

Die größte geschätzte Standardabweichung der Einzelbeobachtungen finden sich bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe und im II. Trimester.

WASSER



$\bar{x}$ = Stichproben-
mittel (%)
 $\sigma_{\bar{x}}$ = geschätzter
mittlerer Fehler
des Stichprobe
mittels (%)

Abb. 6 Veränderungen des intrazellulären Wasserghaltes des Erythrozyten im Verlaufe der normalen Schwangerschaft und bei ödematösen Schwangeren.
(Erläuterung s.Text)

Zusammenfassung der Ergebnisse :

I. Natrium :

Der intracelluläre Natriumgehalt des Erythrocyten liegt im I. Trimester im Mittel um etwa 1 mVal/l tiefer als bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Die Mittelwerte steigen im Verlauf der Schwangerschaft geringfügig an und erreichen im III. Trimester den Mittelwert der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Die Mittelwerte für das Zellnatrium im Wochenbett liegen um etwa 0,2 mVal/l höher als bei den Schwangeren im III. Trimester. Bei ödematösen Schwangeren bleibt der Natriumgehalt gegenüber den Normalschwangeren des III. Trimesters nahezu konstant. (+ 0,2 mVal/l)

II. Kalium :

Der Mittelwert des intracellulären Kaliums fällt bis zum III. Trimester um etwa 3 mVal/l gegenüber der nichtschwangeren Kontrollgruppe ab. Auffällig dabei ist die vergrößerte Streuung der Werte mit zunehmender Schwangerschaftsdauer. Im Wochenbett steigt das intracelluläre Kalium im Mittel um etwa 10 mVal/l gegenüber dem III. Trimester an. Die Streuung der Werte im Wochenbett liegt deutlich unter der der Kaliumwerte im Verlauf der gesamten Schwangerschaft. Die Kaliumwerte bei ödematösen Schwangeren liegen im Mittel um etwa 7 mVal/l niedriger als im III. Trimester. Statistisch läßt sich dieser Unterschied zum 5% Niveau jedoch nicht sichern.

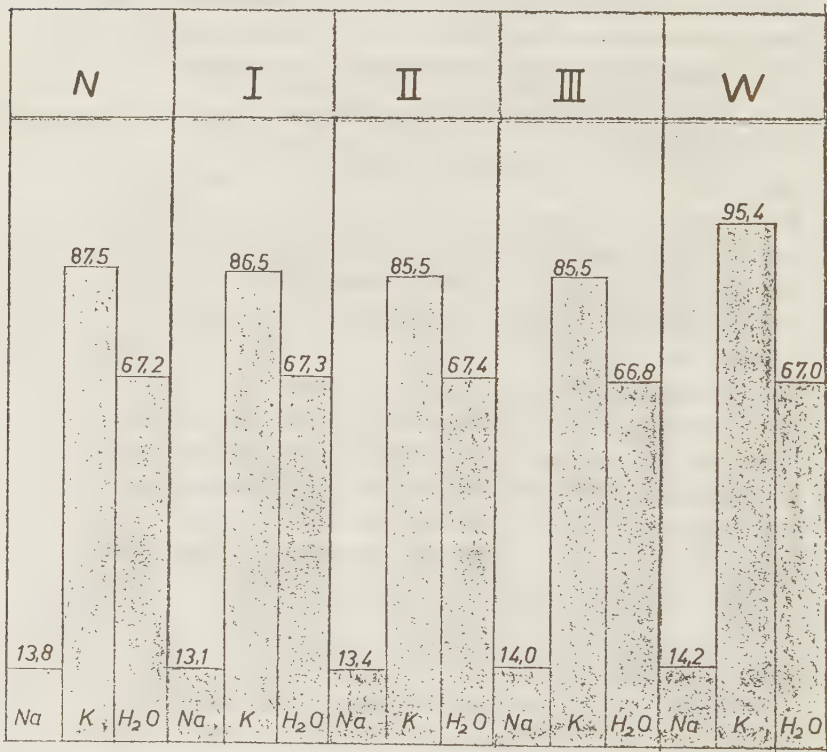
III. Wasser :

Der Mittelwert des intracellulären Wassergehaltes bleibt bis zum II. Trimester nahezu konstant, fällt dann im III. Trimester um etwa 1% ab und bleibt auf diesem Standau im Wochenbett. Bei ödematösen Schwangeren ist der Wassergehalt des Erythrocyten gegenüber dem III. Trimester der Normalschwangeren konstant.

Abb.7

Die Veränderungen des intracellulären Natriums, Kaliums und des Wassers im Verlauf der normalen Schwangerschaft und im Wochenbett.

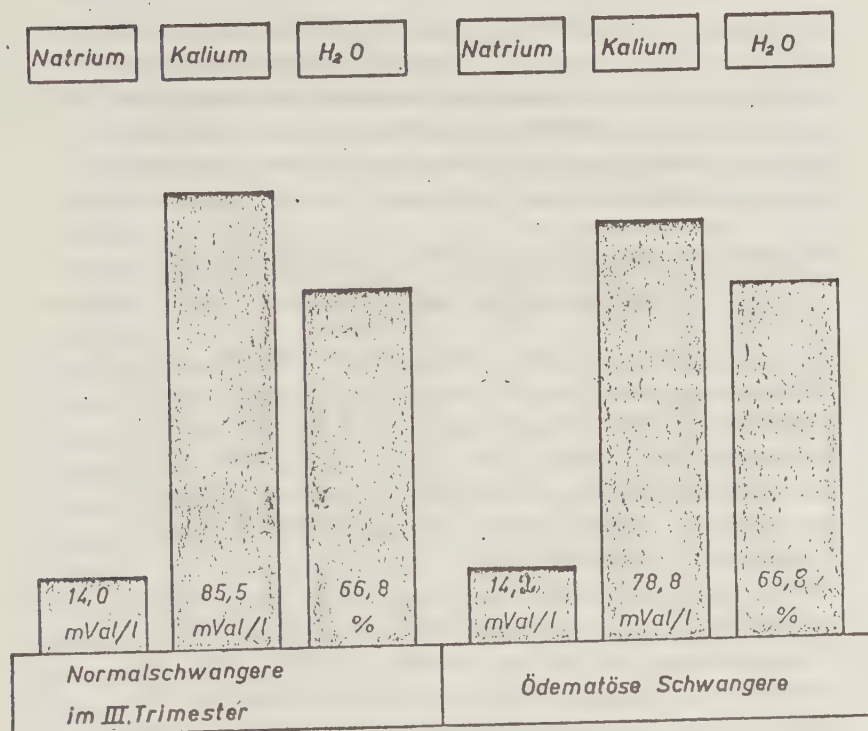
Die graphische Darstellung veranschaulicht noch einmal die Veränderungen in der normalen Schwangerschaft. Auf Seite 65 sind die Unterschiede zwischen den Normal-schwangeren des III. Trimesters und den ödematösen Schwangeren dargestellt.



N = Nichtschwanger Na = Natrium (mVal/l)
 I, II, III, = Trimester K = Kalium (mVal/l)
 W = Wochenbett H₂O = Wasser (%)

Abb. 8

Unterschiede im intracellulären Natrium- Kalium- und Wasserhaushalt des Erythrocyten bei Normalschwangeren des III. Trimesters und bei ödematösen Schwangeren.



Der geringfügige Anstieg des Natriummittelwertes bei der Gruppe der ödematösen Schwangeren ist zu vernachlässigen.

Der Wassergehalt des Erythrocyten ist bei beiden Gruppen konstant. Es ergibt sich kein Hinweis auf ein zelluläres Ödem. Der Kaliummittelwert liegt bei ödematösen Schwangeren um etwa 7 mVal/l tiefer als bei den Normalschwangeren des III. Trimesters. Diese Beobachtung ist statistisch nicht sicherbar zum 5% Niveau.

D i s k u s s i o n

Die Aussagen der verschiedenen Autoren über das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und des Wassers im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei den Gestosen sind nicht einheitlich. Veränderungen im Wochenbett werden nur ganz vereinzelt beschrieben.

Es war das Ziel der Arbeit, durch eigene Untersuchungen einen Gesamtüberblick über die Veränderungen des intracellulären Natriums, Kaliums und des Wassers in der Gestationsperiode zu erhalten, um somit die Aussagen in der gesichteten Literatur mit den eigenen Ergebnissen vergleichen zu können.

Folgende Autoren stellten einen Natriumanstieg bei gleichzeitigem Kaliumabfall im Verlauf der Schwangerschaft und besonders bei Toxikosen fest:

CORT und CORT(13) untersuchten Probeexcisionen aus Uterus- und Skelettmuskulatur auf den Gehalt an intracellulären Natrium, Kalium und Wasser bei Nichtschwangeren und Schwangeren im III. Trimester. Außerdem untersuchten sie Schwangere mit mehreren Stunden normaler Wehentätigkeit und mit mehreren Stunden vergeblicher Wehentätigkeit.

Die Verfasser stellten bei ihren Untersuchungen einen Anstieg des Zellnatriums und einen Abfall des Zellkaliums im Verlauf der Schwangerschaft fest. Das Zellwasser zeigte ebenfalls einen geringfügigen Anstieg. An der Uterusmuskulatur wurden diese Erscheinungen am deutlichsten beobachtet.

Während der normalen Wehentätigkeit und besonders nach mehreren Stunden vergeblicher Wehentätigkeit ist eine Transmineralisation besonders auffällig, wiederum am deutlichsten bei der Uterusmuskulatur, also in diesem Falle der Arbeitsmuskulatur.

Bei den eigenen Untersuchungen am Erythrocyten ist der intracelluläre Natriumgehalt bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe und bei Normalschwangeren im III. Trimester nahezu gleich ($13,8 \text{ mVal/l} \pm 0,3 \text{ mVal/l}$; bzw. $14,0 \text{ mVal/l} \pm 0,2 \text{ mVal/l}$).

Der intracelluläre Kaliummittelwert fällt im Verlauf der normalen Schwangerschaft um etwa 2% ab, die Unterschiede der einzelnen Gruppen zueinander sind jedoch zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar.

($|T| = 49 < C_{0,05} = 93,5$ für N/III)

Die Veränderungen des intracellulären Wassergehaltes sind bei beiden Gruppen ebenfalls minimal. ($67,2\% \pm 0,5\%$ bzw. $66,8\% \pm 0,2\%$) Die Transmineralisationserscheinungen, besonders an der Uterusmuskulatur während der Austreibungsperiode, wie sie bei CORT beschrieben werden, sind gut erklärlich. Durch die gewaltige Dauerarbeitsleistung, die diese Muskelart bewältigen muß, ist die Zufuhr von Energiestoffen und der Abtransport von Stoffwechselprodukten nicht mehr ausreichend gewährleistet. Es tritt ein Zustand von latenter bis manifester Zellschädigung ein. Dies wird sichtbar an der verminderten Fähigkeit der Zelle die Elektrolytkonzentration entgegen einem Konzentrationsgefälle aufrecht zu erhalten. Die Untersuchungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes der Uteruszellen im Verlauf der Schwangerschaft geben zwar einen Einblick in das Verhalten dieser speziellen Zellart, erscheinen jedoch nicht als repräsentativ für den gesamten Organismus. Der Erythrocyt ist auch aus diesem Grund geeigneter zur Erfassung von Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt die den gesamten Organismus betreffen, da er keine aktiven Leistungen im Sinne der Arbeitsmuskulatur vollbringt, sondern mehr passiv auf veränderte Stoffwechselbedingungen reagiert.

HEROLD (42) untersuchte das Verhalten von Kalium und Natrium in der Zelle bei der physiologischen und der pathologischen Schwangerschaft. Die Frage, ob analog der gesteigerten Kapillarpermeabilität auch eine Änderung der gerichteten Permeabilität der Zellen vorliegt, sollte beantwortet werden. Dazu wurden Untersuchungen an Zellen des Uterus und an Erythrocyten von Schwangeren und Nichtschwangeren durchgeführt. Im Verlauf der physiologischen Schwangerschaft stellt der Verfasser einen Verlust von Kalium sowie eine Anreicherung von Natrium in der Zelle fest. Gleichzeitig sinkt der Natriumspiegel im Serum ab, während die Serumkaliumkonzentration nahezu konstant bleibt. Sowohl Erythrocyten als auch Uterusmuskeln verhalten sich bei den Beobachtungen des Verfassers gleichsinnig.

Bei Spätgestosen sind diese Beobachtungen besonders deutlich. Die Elektrolytverschiebungen innerhalb der Zellen müssen nach Meinung des Autors als Ausdruck einer Transmineralisation aufgefaßt werden, ein Vorgang, der auf einer Änderung der gerichteten Permeabilität beruht.

Die Veränderungen, die HEROLD beschreibt, können durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Der Kaliumabfall bei ödematösen Schwangeren gegenüber dem III. Trimester der Normalschwangeren ist zwar auffällig, jedoch ist dieser Unterschied zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar. Der Natriumgehalt des Erythrocyten im III. Trimester der Normalschwangeren und bei ödematösen Schwangeren ist nahezu konstant. ($14,0 \text{ mVal/l} \pm 0,2 \text{ mVal/l}$ bzw. $14,2 \text{ mVal/l} \pm 0,3 \text{ mVal/l}$).

Auch der Wassergehalt des Erythrocyten, der im Falle einer Transmineralisation ansteigen müßte, zeigt bei den eigenen Untersuchungen keine Veränderungen in diesem Sinne. Der Mittelwert der Einzelbeobachtungen liegt bei Normalschwangeren im III. Trimester und bei ödematösen Schwangeren jeweils bei 66,8%.

PARVIAINEN ET AL. (75) die ebenfalls die intracellulären Elektrolyte des Erythrocyten bei Nichtschwangeren, in der normalen Schwangerschaft und bei Toxikosen untersuchten, stellten ansteigende Natriumwerte und abfallende Kaliumwerte im Verlauf der Schwangerschaft und ganz besonders bei Toxikosen fest. Nichtschwangere haben nach ihren Beobachtungen etwa genauso hohe Natriumwerte wie schwere Toxikosen. Der intracelluläre Kaliumgehalt ist jedoch bei Nichtschwangeren am höchsten. Bei den Toxikosen schwankt der Natriumgehalt innerhalb weiter Grenzen. Bei den unbehandelten Toxikosen geben die Verfasser die höchsten Werte an.

Die Beobachtungen PARVIAINENS über das Verhalten von intracellulärem Natrium und Kalium bei Nichtschwangeren und Schwangeren deckt sich mit den eigenen Untersuchungen. Bei Nichtschwangeren werden höhere Natrium- und Kaliumwerte gemessen als im ganzen Verlauf der normalen Schwangerschaft. Geringfügig höhere intracelluläre Natriumwerte als bei Nichtschwangeren treten nur bei Schwangerschaftstoxikosen auf.

Die Kaliummittelwerte im Wochenbett liegen höher als bei allen anderen Gruppen des untersuchten Kollektivs. Der Unterschied zur nichtschwangeren Kontrollgruppe konnte zum 1% Niveau statistisch gesichert werden.

Der von PARVIAINEN beschriebene Natriumanstieg bei gleichzeitigem Abfall des Zellkaliums, den er ganz besonders bei Toxikosen beobachtet hat, kann durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden, bei denen sich keine statistisch sicherbaren Unterschiede zum 5% Niveau in dieser Hinsicht ergaben.

PONTELLI (77) untersuchte bei einem umfangreichen Patientengut Natrium und Kalium im Erythrocyten bei Schwangeren kurz vor und nach dem Geburtstermin. Die Untersuchungen wurden nach Aufnahme der Patientin

bei ruhendem Uterus, bei Wehentätigkeit und zwei Tage post partum angestellt.

Nach seinen Untersuchungen zeigt sich bei den Gestosen gegenüber gesunden Schwangeren das Zellnatrium beträchtlich vermehrt. Das Zellkalium zeigte bei den Gestosen eine fallende Tendenz auf. Unter dem Einfluß der Behandlung stellte der Verfasser einen Abfall der intracellulären Natriumwerte fest, während das Zellkalium als Zeichen der Normalisierung wieder ansteigt. Am zweiten Wochenbetttag fand der Verfasser eine Verminderung sowohl des Zellnatriums als auch des Zellkaliums.

PONTRELLI beschreibt somit ähnliche Veränderungen, wie sie PARVIAINEN (75) beobachtet. Auch er stellt einen starken Natriumanstieg bei gleichzeitigem Kaliumabfall in der Zelle im Verlauf der Schwangerschaft fest.

Das Ausmaß der intracellulären Elektrolytveränderung korreliert mit dem Schweregrad der Toxikose. Bei Behandlung nähern sich die Elektrolytwerte wieder den Normalwerten an. Dies wird als ein Zeichen für die Besserung der Stoffwechselverhältnisse gewertet.

Die Tendenz einer Transmineralisation, wie sie PONTRELLI beschreibt, kann durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Eine Kaliumverarmung des Erythrocyten ist bei den Toxikosen zwar auffällig, aber der Unterschied von 0,2 mVal/l gegenüber der Gruppe der Normalschwangeren des III. Trimesters ist zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar. Auch das intracelluläre Wasser steigt bei ödematösen Schwangeren nicht an.

Zur Beobachtung PONTRELLIS eines Natrium- und Kaliumabfalles am zweiten Wochenbetttag kann keine Stellungnahme bezogen werden, da sich die eigenen Untersuchungen auf Veränderungen am 5. Wochenbetttag beziehen.

Dort zeigte sich jedoch ein starker Anstieg der Kaliummittelwerte gegenüber der Gruppe der Normal-schwangeren des III. Trimesters. Dieser Unterschied konnte zum 1% Niveau statistisch gesichert werden.

Folgende Gruppe von Autoren haben bei ihren Untersuchungen über das Verhalten des intracellulären Wasser- und Elektrolythaushaltes im Verlauf der normalen und pathologischen Schwangerschaft keinen, oder nur einen unwesentlichen Anstieg des Zellnatriums oder des Zellwassers festgestellt.

DIECKMANN undPOTTINGER (21) untersuchten an Muskel- und Hautzellen das Verhalten von Natrium und Kalium im Verlauf der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Die Verfasser stellen einen geringen Anstieg des Zellnatriums in der normalen Schwangerschaft fest. Die intracellulären Natriumwerte bei Schwangerschaftstoxikosen liegen genauso hoch wie bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Das Zellkalium verhält sich nach den Aussagen der Verfasser uncharakteristisch.

Bei den eigenen Untersuchungen liegen die Mittelwerte für das Zellnatrium der ödematösen Schwangeren um 0,4 mVal/l höher als bei Nichtschwangeren. Dieser Unterschied ist jedoch zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar.

Eine geringgradige Tendenz zum intracellulären Natriumanstieg im Verlauf der normalen Schwangerschaft ohne weiteren Anstieg bei ödematösen Schwangeren kann auch bei den eigenen Untersuchungen festgestellt werden.

FRILDBERG (27) berichtet über Wasser- und Elektrolytuntersuchungen von Rektus- und Uterusmuskulatur während der Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Im Verlauf der normalen Schwangerschaft stellte der Verfasser einen geringfügigen Anstieg des Zellwassers fest.

Bei Gestosen konnte kein weiterer Anstieg des Zellwassers beobachtet werden.

Das Zellnatrium zeigte ebenfalls einen leichten Anstieg bei der normalen Schwangerschaft. Bei den Gestosen konnte kein weiterer Anstieg festgestellt werden.

Das Zellkalium zeigte nach den Beobachtungen des Verfassers ein uncharakteristisches Verhalten. Es wurden sowohl sehr hohe als auch sehr niedrige Werte gemessen.

Die Beobachtungen des Autors decken sich mit den Aussagen von CORT und CORT (13), die ebenfalls im Verlauf der normalen Schwangerschaft einen leichten Anstieg von intracellulärem Natrium und Wasser beschrieben, wobei die Zelle Kalium verliert.

Die eigenen Untersuchungen können diese Beobachtungen bestätigen. Bei Toxikosen ist ein Unterschied im Natrium- und Wassergehalt des Erythrocyten gegenüber den Normalschwangeren des III. Trimesters zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar.

HERBINGER (39) fand bei Untersuchungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte keine wesentlichen Veränderungen der intracellulären Elektrolyte des Erythrocyten in diesem Zeitraum gegenüber Nichtschwangeren.

Das Zellnatrium verändert sich in diesem Zeitraum gegenüber Nichtschwangeren nur unwesentlich. Das Zellkalium fällt nach den Beobachtungen des Autors im fünften Monat ab, steigt bis zum achten

Monat an, fällt dann wieder ab, um im zehnten Monat seinen tiefsten Punkt zu erreichen.

Der Wassergehalt des Erythrocyten verändert sich im Verlauf der zweiten Schwangerschaftshälfte nur wenig.

Zu dem intracellulären Kaliumanstieg von etwa 4 mVal/l vom 7. bis 8. Monat kann keine Stellung genommen werden, da in der eigenen Arbeit die Gruppen nicht in Monaten, sondern in Trimestern aufgeteilt sind. Das Maximum des Zellkaliums im 8. Monat mit dem Abfall zum 10. Monat, würde den eigenen Ergebnissen nicht widersprechen, die eine große Standardabweichung ($\hat{\sigma} = \pm 11,4$ mVal/l) der intracellulären Kaliumwerte in den letzten drei Monaten der normalen Schwangerschaft aufwiesen.

JUNG und HUBER (52) untersuchten die Veränderungen des intracellulären Elektrolyt- und Wassergehaltes von Erythrocyten bei normalen Schwangeren und bei Spätgestosen.

Die Verfasser konnten keine statistisch sicherbaren Veränderungen des intracellulären Elektrolythaushaltes feststellen. Auch bei den Toxikosen fanden sich keine statistisch signifikanten Veränderungen. Ein Kaliumabfall bei den Toxikosen war nicht feststellbar, eher ein leichter Anstieg.

Die Höhe des intracellulären Natriumgehaltes korreliert mit dem Anstieg des Reststickstoffes im Serum.

Bei ihren Untersuchungen erhalten die Verfasser intracelluläre Kaliumwerte, die sowohl bei Nichtschwangeren, Schwangeren 4 Wochen vor dem Geburtstermin, und auch bei Toxikosen nahezu konstant sind, ja sogar eine leicht steigende Tendenz aufweisen.

Diese Ergebnisse können durch die eigenen Beobachtungen nicht bestätigt werden. Die Gruppe der

Ödematösen Schwangeren weist bei den eigenen Untersuchungen einen um etwa 6 mVal/l niedrigeren Kaliummittelwert als normale Schwangere im III. Trimester auf. Gegenüber der nichtschwangeren Kontrollgruppe liegen die intracellulären Kaliumwerte der ödematösen Schwangeren sogar um etwa 9 mVal/l tiefer. Dieser Unterschied zeigt eine statistische Auffälligkeit gerechnet zum 5% Niveau.

Die Verfasser berichten weiterhin über ein unauffälliges Verhalten des intracellulären Natriums im Verlauf der Schwangerschaft. Bei Gestosen soll der intracelluläre Natriumgehalt um etwa 2 mVal/l gegenüber Normalschwangeren erhöht sein. Diese Veränderung kann der Verfasser jedoch statistisch nicht sichern. Der intracelluläre Wassergehalt des Erythrocyten zeigt ebenfalls kaum Veränderungen bei den Untersuchungen JUNG und HÜBLERS.

Die Beobachtungen der Verfasser decken sich weitgehend mit den eigenen Ergebnissen. Bei ödematösen Schwangeren konnte jedoch nur ein Anstieg des intracellulären Natriummittelwertes von 0,2 mVal/l festgestellt werden.

LAURIELLA und GIORGETTI (51) verglichen die Kaliumwerte in den Erythrocyten bei Nichtschwangeren, Normalschwangeren und Toxikosen.

Sie beobachteten im Verlauf der normalen Schwangerschaft einen Anstieg des Zellkaliums und stellten bei Toxikosen einen Abfall des intracellulären Kaliums fest.

Nach einer normalen Schwangerschaft kommt es unter der Geburt zu rückläufigen Bewegungen.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen kann ein intracellulärer Kaliumanstieg im Verlauf der normalen Schwangerschaft nicht festgestellt werden.

Der Kaliumabfall bei Toxikosen deckt sich jedoch mit den eigenen Beobachtungen.

Eine Verminderung des Zellkaliums im Wochenbett, wie sie LAURIELLA und GIORGETTI beschreiben, kann durch die eigenen Untersuchungen ebenfalls nicht bestätigt werden.

Der Unterschied des Kaliumgehaltes im Wochenbett gegenüber den Normalschwangeren im III. Trimester ist bei den eigenen Untersuchungen zum 1% Niveau statistisch signifikant.

BARON (5) untersuchte bei spättoxikosen den intracellulären Wassergehalt des Erythrocyten.

Er stellt fest, daß der Wassergehalt des Erythrocyten bei den Toxikosen (52-73%) höher ist, als bei Normalschwangeren (um 59%).

Diese Beobachtungen stimmen nicht mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen überein. Ein intracellulärer Wasseranstieg bei ödematösen Schwangeren ist nicht feststellbar. Der Mittelwert der Einzelbeobachtungen des intracellulären Wassergehaltes für Schwangere des III. Trimesters liegt bei 66,8%, für ödematöse Schwangere ebenfalls bei 66,8%. Bei den eigenen Untersuchungen ist somit kein Anstieg des intracellulären Wassers bei der Gruppe der ödematösen Schwangeren zu beobachten. BARON gibt in seiner Arbeit Schwankungen von etwa 30% im Wassergehalt des Erythrocyten an. Bei den eigenen Untersuchungen liegen die maximalen Schwankungen für den Wassergehalt des Erythrocyten im Verlauf der gesamten Schwangerschaft bei etwa 5%.

Zur einfacheren Übersicht sind die Aussagen der einzelnen Autoren im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen noch einmal in der Tabelle 4 auf Seite 76 zusammengefaßt.

Autor	Untersuchungen	M E	Normale Schwangerschaft			Toxi - kosen	Wochen - bett
			I Trim.	II Trim.	III Trim.		
Cort u.	Na	M		↑	↑ ↑		
Cort	K			↓	↓ ↓		
(13)	H ₂ O			↑	↓		
Gold	Na	M + E		↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	
(42)	K			↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	
	H ₂ O						
Marviainen	Na	E		↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	
al.	K			↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	
(75)	H ₂ O					≈	
Contrelli	Na	E				↑ ↑	↓ ↓
(77)	K					↓ ↓	↓ ↓
	H ₂ O						
Leckman u.	Na	M			↑	↑	
ettinger	K				↑ ↓	↑ ↓	
(21)	H ₂ O						
Liedberg	Na	M			↑	≈	
(27)	K				↑ ↓	↑ ↓	
	H ₂ O				↑	≈	
Arbinger	Na	E		≈	≈		
(39)	K			↓	↑ ↓		
	H ₂ O			≈	≈		
Ang u.	Na	E			≈	(↑)	
ber	K				(↑)	≈	
(2)	H ₂ O				≈	≈	
Uriella u.	Na	E					
orgetti	K			↑	↑	↓	↓
(51)	H ₂ O						
ron	Na	E					
(5)	K						
	H ₂ O					↑	
umann	Na	E	↓	(↑)	↑	≈	≈
	K		↓	(↓)	↑ ↓	↓	↑ ↑
	H ₂ O		≈	≈	(↓)	≈	(↑)

Muskel (↑) ↑ ↑ ↑ ↑ = Steigend
 erythrocyt (↓) ↓ ↓ ↓ ↓ = Abfallend.

↑ ↓ = Uncharakterist.

≈ = keine Veränd.
 bzw. unwesentlich
 verändert

A u s s a g e

Bei den eigenen Untersuchungen ergab sich kein Hinweis auf eine zelluläre Veränderung, die im Sinne einer Transmineralisation gedeutet werden könnte. Innerhalb der Gruppe der Normalschwangeren des III. Trimesters und der Gruppe der ödematösen Schwangeren ist kein signifikanter Unterschied zum 5% Niveau für das Zellnatrium festzustellen.

Der Zellwassergehalt ist bei beiden Gruppen gleich. Eine Kaliumverarmung des Erythrocyten bei ödematösen Schwangeren ist jedoch zu beobachten. Dieser Unterschied gegenüber den Normalschwangeren des III. Trimesters ist ebenfalls nicht signifikant, da die sehr weite Streuung der Kaliumwerte bei den Normalschwangeren ($\hat{\sigma} = \pm 11,4 \text{ mVal/l}$) keine genauere Aussage über die Veränderungen des Kaliums in dieser Gruppe zuläßt. Dieser Kaliumverlust ist jedoch nicht von einem gleichzeitigen vergleichbaren Anstieg des Zellnatriums und des Zellwassers begleitet, wie dies bei einer echten Transmineralisation der Fall wäre. Die Streuung der intracellulären Kaliumwerte im III. Trimester der Normalschwangeren und bei ödematösen Schwangeren läßt mehrere Deutungen zu:

- a) Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer erhöht sich tatsächlich die Streuung der intracellulären Kaliumnormalwerte. HERBINGER (29) beobachtete in der zweiten Schwangerschaftshälfte im 8. Monat ein Maximum des intracellulären Kaliumgehaltes und im 10. Monat ein Minimum. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse in eine Gruppe ergäbe ebenfalls eine erhöhte Streuung im III. Trimester.
- b) Der Erythrocyt ist gegen Ende der Schwangerschaft möglicherweise empfindlicher gegenüber den Manipulationen, die bei dem Vorgang des Zentrifugierens auf ihn einwirken.

Beide Deutungen weisen jedoch auf eine Veränderung der energieverbrauchenden Austauschprozesse in der Zellwand hin. Ob dies im Sinne einer Verminderung dieser Leistungen ist, kann nicht mit Sicherheit bestätigt werden, da ein Wasser- bzw. Natriumeinstrom in die Zelle nicht stattfindet, wie dies bei einer Verminderung der Zelleistungen sonst der Fall wäre.

Das sogenannte orthostatische Ödem bei der Präeklampsie, wie es VEDRA (102) beschreibt, und auf Seite 23 erläutert wurde, ist nach dem oben Gesagten nicht vergleichbar mit der orthostatischen Ödembildung bei Herzinsuffizienz. RIECKER (84) fand bei Ödemen kardialer Genese einen signifikanten Anstieg des Zellnatriums und des Wassers bei gleichzeitigem Kaliumabfall. Hier handelt es sich um eine echte Transmineralisation.

Der Begriff des orthostatischen Ödems bei der Präeklampsie, wie ihn VEDRA (102) benutzt, ist also mit Vorsicht zu verwenden, da das Schwangerschaftsödem nicht ursächlich durch die Orthostase bedingt ist und auch keine Transmineralisation dabei auftritt.

Im Wochenbett wurde ein mittlerer Anstieg des Zellkaliums um etwa 10 mVal/l gegenüber den Normal-schwangeren des III. Trimesters festgestellt. Ähnliche Veränderungen sind in der gesichteten Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Neben dem starken Kaliumanstieg ist nur ein unwesentlicher Anstieg des intracellulären Wassers zu beobachten. Der Mittelwert des Zellnatriums steigt um 0,2 mVal/l gegenüber dem Mittelwert der Normal-schwangeren des III. Trimesters an.

Die Frage, ob auch andere Ionen, wie zum Beispiel Kalzium oder Magnesium, Bikarbonat oder Phosphate an

diesen Veränderungen teilnehmen, ob sich die Osmolarität des Erythrocyten im Wochenbett verändert, kann in dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Es erscheint jedoch von großem Interesse, weitere Informationen über das Verhalten des Erythrocyten im Wochenbett zu erhalten.

Der Anstieg des intracellulären Kaliums im Wochenbett, kann, wie im Kapitel "Veränderungen im Wochenbett" schon angeführt, dahingehend interpretiert werden, daß durch eine verbesserte Stoffwechsellage der Wöchnerin der Erythrocyt in der Lage ist, seinen Energiebedarf besser zu decken. Durch diese Veränderungen werden die energiefordernden Austauschprozesse an der Zellmembran aktiviert. Eine erhöhte Kaliumakkumulation ist die Folge.

GESAMTZUSAMMENFASSUNG

Ein wesentliches Symptom der Spätgestose sind die Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt.

Es ist bis heute noch nicht endgültig geklärt, ob diese Veränderungen durch renale oder zelluläre Mechanismen ausgelöst werden.

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes z.B. bei Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose werden von Veränderungen im Wasser- und Elektrolytstoffwechsel der Zelle begleitet. Sie verliert Kalium, während Natrium und Wasser in sie einströmen. Diesen Vorgang bezeichnet man als Transmineralisation.

Die Vermutung, daß bei Schwangerschaftstoxikosen sich ähnliche Veränderungen in der Zelle abspielen, drängt sich auf. In der Literatur findet man unterschiedliche Aussagen über das Verhalten der intracellulären Elektrolyte und des Wassers im Verlauf der normalen und der pathologischen Schwangerschaft. Es war deshalb das Ziel der vorliegenden Arbeit, durch eigene Untersuchungen Informationen über die intracellulären Elektrolytveränderungen im Verlauf der gesamten Gestationsperiode zu erhalten, um so die Aussagen der gesichteten Literatur überprüfen zu können.

Zu diesem Zweck wurden bei insgesamt 59 Schwangeren des I., II. und III. Trimesters die Veränderungen des intracellulären Natriums, Kaliums und des Wassers beobachtet und mit den Werten von 20 ödematösen Schwangeren verglichen. Um ein abgerundetes Bild der Veränderungen zu erhalten, wurden darüberhinaus die intracellulären Elektrolyte und das Zellwasser bei 20 Nichtschwangeren und 20 gesunden Wöchnerinnen untersucht und mit in die Beobachtungen einbezogen.

Für die Untersuchungen wurden Erythrocyten ver-

wendet, die allgemein mit bestimmten Einschränkungen als Zellmodell für die Wasser- und Elektrolytveränderungen des intracellulären Raumes anerkannt werden.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde innerhalb der einzelnen Gruppen die Mittelwerte mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes $\hat{\sigma}_x$ und die Standardabweichung geschätzt. ($\hat{\sigma}$)

Die Auswertungen der Mittelwerte ergaben in Abhängigkeit zur Dauer der Schwangerschaft unterschiedliche Streuungen der Einzelbeobachtungen. Da bei solchen Untersuchungen nicht ohne weiters eine Normalverteilung vorausgesetzt werden kann, wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenkollektiven mit Hilfe des verteilungsfreien Rangfolge-testes nach WILCOXON geprüft.

Die so ermittelten Ergebnisse wurden mit den Aussagen von anderen Autoren verglichen und diskutiert.

Folgende Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes wurden im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei Gestosen beobachtet.

I. Das intracelluläre Natrium liegt im I. Trimester im Mittel um etwa 1 mVal/l tiefer als bei der nichtschwangeren Kontrollgruppe. Die Mittelwerte steigen im Verlauf der Schwangerschaft geringfügig an und erreichen im III. Trimester den Wert der Nichtschwangeren. Die Mittelwerte für das intracelluläre Natrium im Wochenbett liegen um etwa 0,2 mVal/l höher als bei den Schwangeren im III. Trimester. Bei ödematösen Schwangeren liegt der intracelluläre Natriummittelwert ebenfalls nur um 0,2 mVal/l höher als bei den Normalschwangeren des III. Trimesters. Dieser Anstieg ist jedoch im Sinne der Fehlerrechnung nicht relevant.

II. Das intracelluläre Kalium fällt bis zum III. Trimester im Mittel um etwa 3 mVal/l gegenüber der nichtschwangeren Kontrollgruppe ab. Auffällig dabei ist die starke Streuung der Einzelwerte mit zunehmender Schwangerschaftsdauer.

Im Wochenbett steigt das intracelluläre Kalium im Mittel um etwa 10 mVal/l an. Die Steuung der Werte im Wochenbett liegt deutlich unter der der Kaliumwerte im I. Trimester.

Die Kaliumwerte bei ödematösen Schwangeren liegen im Mittel um etwa 7 mVal/l niedriger als bei den Normalschwangeren im III. Trimester. Statistisch läßt sich dieser Unterschied zum 5% Niveau jedoch nicht sichern.

Der Unterschied des Kaliummittelwertes im Wochenbett gegenüber den Normalschwangeren im III. Trimester ist zum 1% Niveau statistisch signifikant.

III. Der Zellwassergehalt des Erythrocyten verhält sich im Verlauf der normalen Schwangerschaft und bei den ödematösen Schwangeren unauffällig. Der Mittelwert des Wassergehaltes fällt bis zum II. Trimester um etwa 1% ab und bleibt auf diesem Stand auch im Wochenbett. Bei ödematösen Schwangeren ist der Wassergehalt des Erythrocyten gegenüber dem III. Trimester der Normalschwangeren konstant.

Die Ergebnisse ergeben keinen Hinweis auf eine zelluläre Transmineralisation im Verlaufe der normalen Schwangerschaft oder bei ödematösen Schwangeren.

Der geringfügige Anstieg des Natriummittelwertes bei den ödematösen Schwangeren liegt innerhalb der Fehlerbreite der Methode. Ein Unterschied gegenüber der Gruppe der Normalschwangeren des III. Trimesters ist statistisch zum 5% Niveau nicht sicherbar.*

Der Wassergehalt des Erythrocyten ist bei ödema-

tösen Schwangeren gegenüber den Normalschwangeren des III. Trimesters konstant.

Auffällig ist die Tendenz einer Kaliumverarmung des Erythrocyten bei ödematösen Schwangeren. Der Unterschied zur Gruppe der Normalschwangeren des III. Trimesters ist jedoch ebenfalls zum 5% Niveau statistisch nicht sicherbar.

Der starke Mittelwertanstieg des Zellkaliums im Wochenbett, wie er sich bei diesen Untersuchungen zeigte, ist in der gesichteten Literatur nicht beschrieben worden. Dieser Unterschied ist gegenüber der Gruppe der Normalschwangeren des III. Trimesters zum 1% Niveau statistisch signifikant. Der Anstieg des intracellulären Kaliummittelwertes im Wochenbett wird als Ausdruck einer verbesserten Stoffwechsellage des Organismus in diesem Zeitraum gedeutet.

L i t e r a t u r

1. Albers, H.: Normale und pathologische Physiologie im Wasserhaushalt der Schwangeren, Georg Thieme-Verlag, Leipzig 1939
2. Allen, J.R., Ahlgren, S.A.: A comparative study of the hematologic changes in pregnancy in the Macaca monkey and the human female. Amer.J.Obstet.Gynec. Bd. 100, S. 894 (1968)
3. Ayala, Jiminez, M.: Relacion entre el potasio intracellular y las imagenes colposcopicas. Acta ginec. (Madrid) Bd. 17, S. 507 (1966)
4. Altchek, A. et al.: The Renal Pathology of Toxemia of Pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynec. Bd. 31, S. 595 - 607, (1968)
5. Baron, J.: Investigations on the water content in the blood cells in late pregnancy poisonings. Ginek, polska, Bd. 29, S. 1, (1958)
- 5a. Bastiaanse van Bouwdijk M.A.; Mastboom J.C.: Ischemia of the gravid uterus as probable factor in the causation of toxemia. In: Toxemias of pregnancy Blakiston, Philadelphia 1950.
6. Bentley, P.J. Holland, A.: Some in vitro observations on water, sodium, potassium metabolism in the oestrus rat uterus. J. Physiol. London Bd. 159, S. 58, (1961)
7. Bittnerova, H. et al.: Die Nierenbeteiligung in der Pathogenese der Abweichungen im Wasserhaushalt bei adipösen Frauen. Z.ges.inn.Med., Bd. 23, S. 456, (1968)
8. Blekta, M.: Das Volumen des zirkulierenden Blutes des Plasma und der Erythrocyten bei physiologischem Schwangerschaftsverlauf. Zbl.Gynaek., Bd. 91, S. 475, (1969)
9. Bubnoff M.v., H.Jahrmärkter und G.Riecker.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. Bd. 16, S. 482, (1961)
10. Bubnoff M.v. Riecker, G.: Klin. Wschr. Bd. 39, S. 23, (1961)
11. Bubnoff M.v., Riecker, G.: Klin. Wschr. Bd. 39, S. 724, (1961)
12. Calkins, E., J.M. Taylor, and A.B. Hastings: Potassium exchange in the isolated rat diaphragm. Effect of anoxia and cold. Amer. J. Physiol. Bd. 177, S. 211, (1954)
13. Cort, R.L., Cort, J.H.: Uterin electrolytes in pregnancy an labour. Lancet. Bd. 6, S. 718-720, (1957)

14. Crabbé, J.: Decreased effectiveness of aldosterone on active sodium transport by the isolated toad bladder in the presence of other steroids. *Acta endocr. (Kbh)* Bd. 47, S. 419-432 (1964)
15. Danowski, T.S.: *J. biol. Chem.* Bd. 139, S. 639, (1941)
16. Dawson, H.: Cellular aspects of the electrolytes and water in body fluids. In: *Water and electrolyte metabolism in relation to age and sex*. Ciba foundation. Coll. on ageing. vol. 4, S. 15, (1958) London
17. Degowin, E.L., E.J. Harris, E.D. Plass: *J. Amer. med. ass.* Bd. 114, S. 855, (1940)
18. Dick, D.A.T.: The rate of diffusion of water in the protoplasm of living cells. *Exp. Cell. Res.* Bd. 17, S. 5 (1959)
19. Dieckmann, W.J., Pottinger, R.: Total exchangeable Sodium and Space in normal- und pre-eclamptic patients determined with Sodium 22. *Amer. J. Obst.* Bd. 74, S. 816, (1957)
20. Dieckmann W.J., Pottinger R.: Etiology of Pre-Eclampsia-Eclampsia. Extra- and intracellular fluid changes and electrolyte-balances. *Amer. J. Obst & Gynec.* Bd. 70/II, S. 822, (1955)
21. Dieckmann W.J., Pottinger R.: Etiology of Pre-Eclampsia-Eclampsia. *Amer. J. Obst & Gynec.* Bd. 71, S. 596 (1956)
22. Edelmann, I.S., Leibmann, M.P., O'Meara und L.W. Birkenfeld.: Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity, and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J. Clin. Invest.* Bd. 37, S. 1236, (1958)
23. Farber, S.J. und R.J. Sobermann, the total body water and total exchangeable sodium in edematous states due to cardiac, renal and hepatic diseases. *J. Clin. Invest.* Bd. 35, S. 779 (1956)
24. Fleckenstein A.: *Der Kalium- Natriumaustausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv*; Springer-Verlag, Berl. Göttingen, Hdbg. (1955)
25. Friedberg V.: Veränderungen des Wasser und Elektrolythaushaltes in der Schwangerschaft, Bd. 10, Heft 11, S. 334 - 339, (1961) *Der Anästhesist*.
26. Friedberg V.: Hormonale Faktoren im Wasserhaushalt der Schwangeren, *Arch. Gynäk.* Bd. 193, S. 415 (1959)

27. Friedberg, V. : Elektrolytuntersuchungen in Rektus- und Uterusmuskulatur während der Schwangerschaft und der Schwangerschaftstoxikose. Mels. med. pharm. Mitt. Bd. 89, S. 1698-1701, (1959)
28. Friedberg, V. : Die Schwangerschaftsspättoxikosen. Klinik der Frauenheilkunde
29. Friedberg, V.; A.W. Schmidt,: Folgekomplikationen nach entzündlicher Harnwegserkrankung in der Schwangerschaft. Sonderdruck Geburtsh. u. Frauenhkl. Thieme Heft 1 (1971)
30. Gardos, G., F.B. Straub: Acta physiol. Bd. 12, S. 1, (1957)
31. Gessler, M. : Intra- und extracelluläre Elektrolytveränderungen bei metabolischer Acidose. Klin. Wschr. Bd. 39,2, S. 232, (1961)
32. Gessler, U., K. Planz : Extra- und intracelluläre Elektrolytveränderungen bei subakuter und chronischer Glomerulonephritis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 210, S. 284-297, (1965)
33. Gessler, U. : Mineral- und Wasserhaushaltsstörungen bei Nierenkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Chemie Bd. 1, S. 79, (1963)
34. Goodman, G. : Amer. J. Obstet. Bd. 11, S. 673, (1878)
35. Göltner, E.: Medical Tribune, Nr. 24a S. 1, (1970)
36. Gordon, E.S.: Mechanism of sodium retention in pre-eclamptic toxemia. Obst.a. Gyn. Bd. 4, S. 39,(1954)
37. Gross, F., Schaechtlin, G., Ziegler, M., Berger, M.: A renin-like substance in the placenta and uterus of the rabbit. Lancet, S.914, (1964)
38. Harris, J.E.: J. biol. Chem. Bd. 141, S. 579, (1941)
39. Herbinger, W., Wichmann, H.: Die extracellulären und intraerythrocytären Elektrolyte während der zweiten Schwangerschaftshälfte. Wien. med. Wschr. Bd. 115, S. 273, (1965)
40. Herbinger, W.: Extra- und intracelluläre Elektrolytstudien am Zellmodell des Erythrocyten. Wien. med. Wschr. Bd. 115, S. 453-495,(1965)
41. Herold, L.: Schwangerschaftsnieren, Wasserhaushalt und Permeabilitätsproblem. Die Medizinische. Bd. 2, S. 1303, (1956)

42. Herold, L.: Kalium- und Natriumuntersuchungen im Blut und Gewebe; ein Beitrag zur Frage der Transmineralisation in der Gestationsperiode. Arch. Gynäk. Bd. 187, S. 388, (1956)
43. Herken, H.: Serum und Hormonuntersuchungen während der Schwangerschaft. Handb. d. Pharm. Bd. 24, S. 451-474, (1969)
44. Hinselmann, H.: Die Eklampsie, Cohen, Bonn (1924)
45. Houdas, Y., J.C. Farvarel-Garriques, R. Falet, J.F.Cier, Action anti-aldosterone de la progestérone: étude expérimentale par la méthode de diurèse interrompue. C.R.Soc. Biol. Paris. Bd. 157, S. 300-303, (1963)
46. Howard, Taylor, Warner,: The relationship of estrogens and progesterone to the edema of normal and toxæmic pregnancy. Amer. J. Obst & Gynaec. Nr. 4, S. 539-568, (1943)
47. Hytten, F.E., Kloppe, A.J.: Response to a Water load in pregnancy. J. Obst. Gyn. Brit. Common. Bd. 70, S. 811, (1963)
48. Hytten, F.E.: Oedema in pregnancy in : Die Spätgestose ; von E.T. Rippmann, Schwabe&Co. Basel. S. 150 (1970)
49. Jackson, D.M., M.E. Nutt: J. Physiol. Bd. 151, S. 196, (1951)
50. Jakobi, M.: The Question of rest in woman. New-York 1876)
51. Jascalu, Gonzanu, et al.: Die Wirkung von Progesteron auf die Natriumurie bei Frauen mit cyclischer Wasserretention. Wien. med. Wschr. Bd. 115, S. 718, (1965)
52. Jung, H., P. Huber,: Untersuchungen über den intracellulären Elektrolyt- und Wassergehalt von Erythrocyten bei normalen Schwangeren und bei Spätgestosen. Zbl. Gynäk. Bd. 88, S. 729-733, (1966)
53. Käser, O., R. Lanz, E. Hochuli: Untersuchungen über die Nierenclearance bei Spätgestosen. Gynaecologia Basel. Bd. 139, S. 203, (1955)
54. Kocher, : Neurologische und elektroencephalographische Befunde bei Präeklampsie und Eklampsie.
55. Kratsova, G.B.: A clinical assessment of some indices of the water electrolyte metabolism in late toxæmia of pregnancy. Akus. i. Ginek. Bd. 42, S. 31, (1966)
- 55a. Janisch, H.: Morphologische und funktionelle Veränderungen bei EPH Gestose. Zbl. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 173, S. 266, (1970)

- 55a. Kumar, D., A.G. Cornall: Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy an pre-eclampsia. *Lancet* I. S. 541, (1959)
56. Laakso, L., J.P. Paasio: Der enterale Eiweißverlust mit markiertem PVP bei der Spätgestose.
57. Lanz, R., E. Hochhuli,: Über die Nierenleistung in der normalen Schwangerschaft und bei hypertensiven Spättoxikosen und ihre Beeinflussung durch hypotensive Medikamente. *Schweiz. med. Wschr.* Bd. 27, S. 359-423, (1955)
58. Lauriella, E., G. Giorgetti: Il potassio. Aspetti del suo metabolismo in campo ostetrico-ginecologico. *Clin. ostetr. e ginecol.* Bd. 56, S. 8 u. 81, (1954)
59. Levitt, M.F., A. Altcheck: Hypertension and toxemia of pregnancy. In: Guttmacher: Medical, surgical and gynaecological complications of pregnancy. Bailliere, Tindall and Cox, London (1960)
60. Loose, H.: *Klin. Wschr.* Bd. 38, S. 393, (1960)
61. Losse, H. Wehmeyer, H. Wessels, F.: Wasser- und Elektrolythaushalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. *Klin. Wschr.* Bd. 38, 2, S. 393, (1960)
62. Losse et al.: Stellt die primäre Hypertonie eine eigene Krankheitseinheit dar? Ciba Sonderdruck.
- 62a. Ludwig, H. Pathologische Fibrinisierung bei der Spätgestose Die Spätgestose: E.T. Rippmann, Schwabe & Co. S. 69, (1970)
63. Lund, C.J., J.L. Donovan: Blutvolumen during pregnancy, *Amer. J. Obstet & Gynec.* Bd. 89, S. 393, (1967)
64. Gillivary Mac, Buchanan,: Total exchangeable sodium and potassium in non pregnant women and in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Lancet*, Bd. 7056, S. 1090 (1958)
65. Mahran M.: Water and electrolyt metabolism in pregnant women. A comparative study of normal and toxemic women. *Path. et Microbiol. Basel* Bd. 24, S. 647, (1961)
66. Maizels M.: Cambridge Univ. Press Symposia 1954, *Proc-Soc. Exper. Biol.* 8 (1954):202; *J. Physiol* 108 (1949) 40, 247
67. Mangiameli S.: Il ricambio a termine die gravidanza, in travaglio die parto e in puerperi. *Quad.Clin. Ostet*, Bd. 15, S. 566, (1960)

- 67a. Mastboom, J.L. Incidence of eclampsia and maternal mortality from eclampsia in the Netherlands during the period from 1920 - 1960. In.: Eclampsia and pre-eclampsia in pregnancy. Karger, Basel 1961
68. Miroshnichenko, V.P. Vakinina, D.A., Yakovleva, E.B. The state of the water-salt metabolism in normal pregnancy and in that complicated by late toxemia. Akus. i Ginek. Mosk. Bd. 47, S. 32, (1971)
69. Netter, H.: Angewandte Chemie, Bd. 73, S. 441 (1961)
70. Mewman, R.L.: Serum electrolytes in pregnancy parturition and puerperium. Obstet. Gynecol. Bd. 10, S. 51 (1957)
71. Nichols, G., Nichols N.: Elektrolyt equilibria in erythrocytes during diabetic acidosis. J. of clin. Invest. Bd. 32 II, S. 113, (1953)
- 71a. Ogden E., Page E.W.: Rise of blood pressure during ischemia of the gravid uterus. Proc.Soc.Exper.Biol. Med. Bd. 43, S. 49 (1940)
72. Ott v. u. Schichareff: zit. nach Veit-Stöckel, Handbuch der Gynäkologie, Bd. I/2, S. 170.
73. Orestano, F., Planz, K.: Der Wert der intracellulären Elektrolytbestimmung in der Urologie, "Der Urologe", Bd. 8, S. 230 (1969)
- 73a. Page, E.W., Ogden E.: Endocrine influences upon the blood pressure of normal and hypertensive rats. Amer J.Obstetr.Gynec., Bd. 53, S. 150, (1947)
74. Pankerdt, T.A.J.: The red cell. Blackwell scientific Publications. S. 38 - 53 (1961)
75. Parviainen S., Soiva, Ehrenrooth,: Sodium and potassium content of erythrocytes and blood plasma in toxemia of late pregnancy. Gynecologia, Bd. 131, S. 233 (1951)
76. Passow H.: Angewandte Chemie, Bd. 73, S. 441 (1961)
77. Pontrelli V.C., Longo, M. et al: Gli elettroliti eritrocitari e serici della gravidanza normale e nella gestosi. Riv. Anat.pat. Bd. 34, S. 385 (1968)
78. Porter, G.A. and Edelman I.S.: The action of aldosterone and related corticosteroids on sodium transport across the toad bladder. J.clin. Invest. Bd. 43, S. 611 - 620 (1964)

79. Raab, W., Schroeder, G.: Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxæmic pregnancy. J. Clin. Endocrin. a. Metabol. Bd. 16, S. 1196, (1956)
80. Raker, J.W., Taylor, J.M. et al.: Rate of potassium exchange of the human erythrocyte. J. gen. Physiol. Bd. 33, S. 691, (1950)
81. Rapoport, S.: J. clin. Invest. Bd. 26, S. 691, (1947)
82. Reissigl, H.: Praxis der Flüssigkeitstherapie. Urban und Schwarzenberg, Münch. Berl. Wien (1968)
83. Riecker, G.: Klin. Wschr. Bd. 35, S. 1158, (1957)
84. Riecker, G. Bubnoff, M.v.: Über den intracellulären Elektrolytstoffwechsel. Klin. Wschr. Bd. 36, S. 556, (1958)
85. Rivière, Labadie, Jaubert: Le métabolisme de l'eau et des électrolytes pendant la période contemporaine de l'accouchement. Gynéc. et Obstétric. S. 527-538, (1957)
86. Röttger, H.: Wasserhaushalt und menstrueller Zyklus. Arch. Gynäk. Bd. 185, S. 325 - 334, (1954)
87. Röttger, H.: Permeabilitätsstudien an roten Blutkörperchen in der normalen Schwangerschaft. Arch. Gynäk. Bd. 177, S. 251 - 260, (1950)
88. Schmidt, A.W. und J. Rosenthal: Plasmareninaktivität in der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. Bd. 210, S. 39 - 48 (1971)
89. Sharp, G.W.G. and A. Leaf: Biological action of aldosterone in vitro. Nature (London) Bd. 202, S. 1185 - 1188, (1964)
90. Sharp, G.W.G. and A. Leaf: Mechanism of action of aldosterone. Physiol. Rev. Bd. 46, S. 593 - 633 (1966)
91. Shuev, B.V.: The content of certain electrolytes in the blood of pregnant women, parturants and puerperants, Akus.e.Gynek. Bd. 42, S. 44 (1966)
92. Schichareff: Zit. nach Veit-Stöckel, Handbuch der Gynäkologie, Bd. I.2, S. 170.
93. Smeby R., Bumpus F.M.: reinin like substance in the human placenta. Obstet. and Gynec. Bd. 29, S. 313 (1967)

94. Spaeth E.: Untersuchung des Harnes, J.A. Barth, Leipzig 1903.
95. Stark G.: Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortisol, Cortison bei Nichtschwangeren, bei Schwangeren in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Arch. Gynäk. Bd. 192, S. 519 (1960)
96. Stark G., Kossmann H.: Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach fortlaufenden hohen Progesterongaben. Acta endocr. (Kbh) Bd. 42, S. 437, (1963)
97. Stark, G.: Zum Abbau und Bildung von Aldosteron in der normalen Schwangerschaft. Arch. Gynäk. Bd. 197, S. 484 (1962)
98. Stark, G., Derra, M.: Der Einfluß, hoher Aldosterongaben auf die Elektrolytausscheidung bei gesunden Schwangeren Arch. Gynäk. Bd. 200, S. 715, (1965)
99. Stark, G. Aldosteron- und Elektrolytveränderungen in der normalen und pathologischen Schwangerschaft.
100. Terlüü, L. Krokfors, E.: Ödema matris et fetus. Ann. Chir. Gynaec. Fenn. Bd. 55, S. 69, (1966)
101. Tjan, H.L., Oey, H.K.: Red cell diameter in Pregnancy. Amer. J. Obst. & Gynaec. Bd. 84, S. 2, (1962)
102. Vedra, B.: Das Renin- Angiotensin-Aldosteron-System in der Pathogenese des Gestoseödems. Die Spätgestose, von E.T. Rippmann, Schwabe & Co Basel. S. 152, (1970)
103. Vescovo, R.: Comportamento funzionale des repenella escreszione idro-eletrolitica in corso di sindrome gestasica de III. trimestre di gravidanzaia. Ann. Ostetr. Bd. 79, S. 373, (1957)
104. Waldmann, T., Laster, L.: Abnormalities of albumin metabolism in patiens with hypogammaglobulinaemia. J. clin. Invest. Bd. 43, S. 1025, (1964)
105. Watanabe, M., Meeker, C.J., Gray, M.: Aldosteron secretionrates in abnormal pregnancy. J. clin. Endocrin. Bd. 25, S. 1665, (1965)
106. Weller, J.M., Taylor, I.M.: Ann. intern. Med. Bd. 33, S. 607, (1950)
107. Williams, : Weigt in relationship to pregnancy tox-aemia. Brit. med. J. Bd. 5057, S. 1338, (1957)
108. Wilson, Carrington, Hadd.: Pregnancy Edema. Chemical and hormonal constituents of blood, urine and edema fluid in patients with fluid retentions and pre-eclampsia. Obst a. Gynaec. Bd. 3, S. 651, (1954)

Herzlich danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. V. Friedberg für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. A. W. Schmidt für seine Hilfe bei der Auswertung der Literatur für die spezielle Fragestellung der Schwangerschaftstoxikose; Herrn Professor Dr. W. Langendorf, der mir bei den auftretenden Problemen des praktischen Teils der Arbeit wichtige Hinweise gab, sowie Herrn Dr. Mau, für seine Bemühungen bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Schließlich möchte ich mich bei Fräulein Messer herzlich für ihre freundliche Unterstützung bedanken.

LEBENS LAUF

Am 11. Juli 1945 wurde ich als Sohn der Eheleute Heinz und Irene Baumann, geb. Elm, in Groß-Gerau in Hessen geboren.

1947 übersiedelten meine Eltern nach Rüsselsheim.

1949 verstarb mein Vater an den Folgen eines Kriegsleidens.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Rüsselsheim - ab 1956 das Immanuel-Kant-Gymnasium, Rüsselsheim. 1966 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz für das Fach Medizin.

1967 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab,

1968 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung.

Im gleichen Jahr begann ich mit meiner Dissertationsarbeit an der Universitätsfrauenklinik in Mainz.

Im Dezember 1971 bestand ich die Ärztliche Hauptprüfung.

Vom 15. Februar bis 15. Juni 1972 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz.

Vom 15. August bis 31. Dezember arbeitete ich ebenfalls als Medizinalassistent an der Internen Klinik in Herrsching.

Seit dem 15. Januar 1973 bin ich an der Neuro-Psychiatrischen Universitätsklinik in Mainz tätig.

Mainz, den 25. 4. 1973

